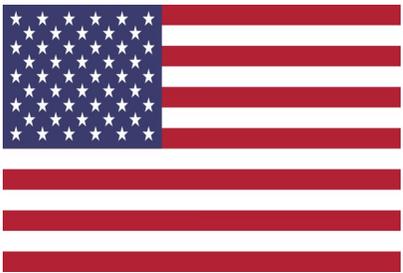




NUOVE PROSPETTIVE DI GESTIONE  
DELL'INSONNIA CRONICA

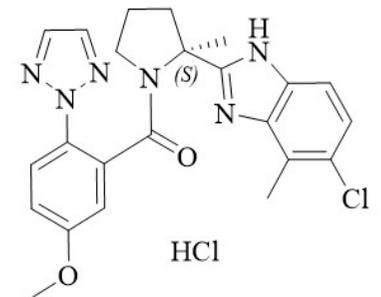
Gian Luigi Gigli, Università di Udine

# Daridorexant è approvato per il trattamento dell'insonnia negli **Stati Uniti**, nell'**Unione Europea** e nel **Regno Unito**



**Approvato dalla FDA nel gennaio 2022:**  
*Indicato per il trattamento di pazienti adulti con insonnia caratterizzata da **difficoltà nell'insorgenza e/o nel mantenimento del sonno***<sup>1</sup>

Daridorexant<sup>4,5</sup>



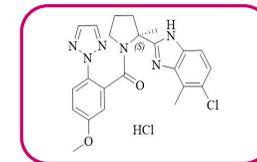
**Approvato dall'EMA nell'aprile 2022 e dall'MHRA del Regno Unito nel settembre 2022:**  
*Indicato per il trattamento di pazienti adulti con insonnia caratterizzata da **sintomi presenti per almeno 3 mesi e con un impatto considerevole sulla funzionalità durante il giorno.***<sup>2,3</sup>



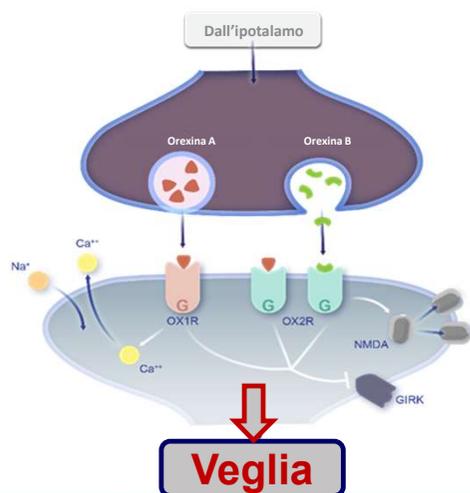
EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; MHRA, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency.

1. Idorsia. Highlights del Prescribing Information. Daridorexant. FDA USA, 2022. Disponibile su: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/214985s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214985s000lbl.pdf) (accesso a settembre 2022); 2. Idorsia. Riassunto delle caratteristiche del prodotto, Daridorexant. EMA, 2022. Disponibile da: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quvivig-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quvivig-epar-product-information_en.pdf) (accesso settembre 2022); 3. Idorsia. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Daridorexant. UK MHRA, 2022. Disponibile da: <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/m1000021> (accesso settembre 2022); 4. Lebold TP, et al. *Bioorg Med Chem Lett* 2013;23:4761-9; 5. Coleman PJ, et al. *ChemMedChem* 2012;7:415-24.

# Daridorexant agisce in maniera selettiva sui recettori dell'orexina 1 e 2 con elevata affinità

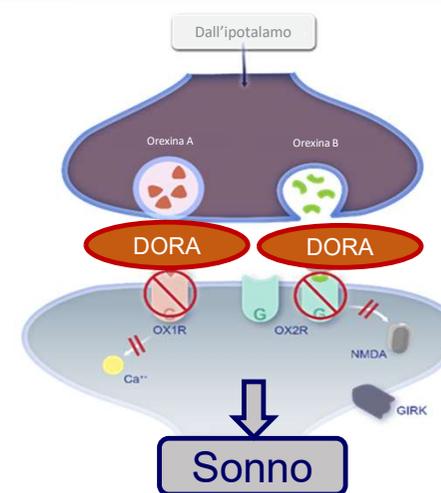


Le orexine A e B hanno come bersaglio i recettori ORX 1 e ORX 2<sup>1,2</sup>



e stimolano il sistema di arousal

I doppi antagonisti del recettore dell'orexina agiscono su entrambi i recettori dell'orexina<sup>1,2</sup>

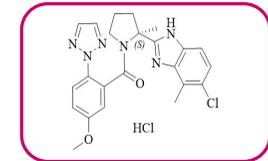


bloccano l'attività postsinaptica dell'orexina e riducono il segnale di veglia<sup>3-5</sup>

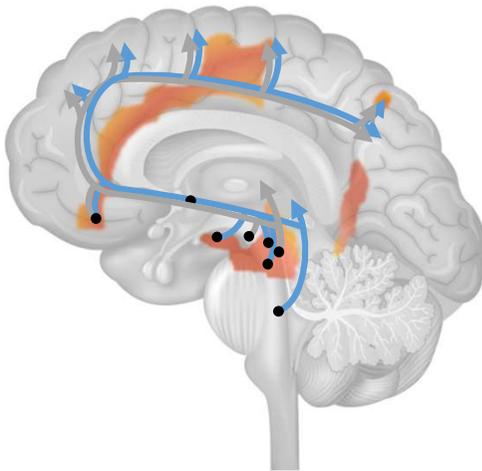
Ca<sup>2+</sup>, calcio ionizzato; DORA (dual orexin receptor antagonist), doppio antagonista del recettore dell'orexina; GIRK, G-protein-coupled inwardly rectifying potassium; NMDA, N-metil-D-aspartato; OX1R, recettore dell'orexina-1; OX2R, recettore dell'orexina-2.

1. Treiber A, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2017;362:489-503; 2. Muehlan C, et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;104:1022-9; 3. Muehlan C, et al. *J Clin Psychopharmacol* 2020;40:157-66; 4. Scammell TE, et al. *Neuron* 2017;93:747-65; 5. Wang C, et al. *Front Mol Neurosci* 2018;11:220; 6. Nofzinger EA, et al. *Am J Psychiatry* 2004;161:2126-8.

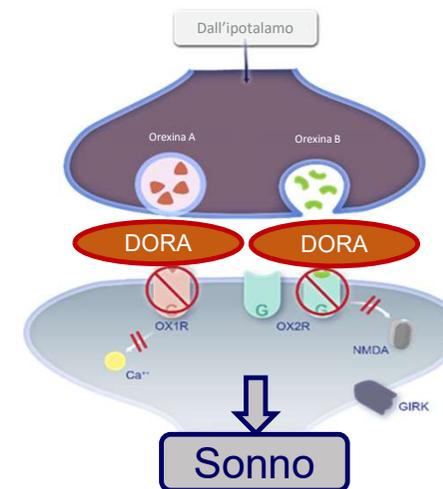
# Daridorexant agisce in maniera selettiva sui recettori dell'orexina 1 e 2 con elevata affinità



**L'insonnia è il riflesso dell'iperarousal cerebrale con segnale iperattivo di veglia<sup>6</sup>**



**I doppi antagonisti del recettore dell'orexina agiscono su entrambi i recettori dell'orexina<sup>1,2</sup>**

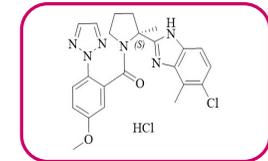


**bloccano l'attività postsinaptica dell'orexina e riducono il segnale di veglia<sup>3-5</sup>**

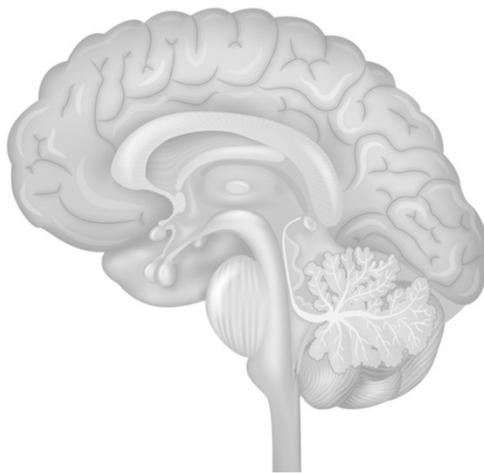
Ca<sup>2+</sup>, calcio ionizzato; DORA (dual orexin receptor antagonist), doppio antagonista del recettore dell'orexina; GIRK, G-protein-coupled inwardly rectifying potassium; NMDA, N-metil-D-aspartato; OX1R, recettore dell'orexina-1; OX2R, recettore dell'orexina-2.

1. Treiber A, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2017;362:489-503; 2. Muehlan C, et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;104:1022-9; 3. Muehlan C, et al. *J Clin Psychopharmacol* 2020;40:157-66; 4. Scammell TE, et al. *Neuron* 2017;93:747-65; 5. Wang C, et al. *Front Mol Neurosci* 2018;11:220; 6. Nofzinger EA, et al. *Am J Psychiatry* 2004;161:2126-8.

# Daridorexant agisce in maniera selettiva sui recettori dell'orexina 1 e 2 con elevata affinità



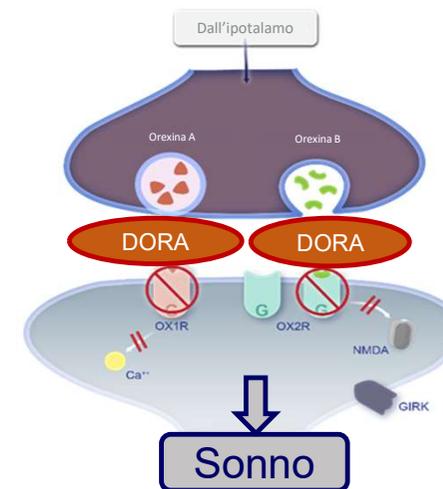
riduce il segnale iperattivo di veglia e l'iperarousal patologico



per consentire il **sonno naturale**

**Daridorexant**

I doppi antagonisti del recettore dell'orexina agiscono su entrambi i recettori dell'orexina<sup>1,2</sup>



bloccano l'attività postsinaptica dell'orexina e riducono il segnale di veglia<sup>3-5</sup>

Ca<sup>2+</sup>, calcio ionizzato; DORA (dual orexin receptor antagonist), doppio antagonista del recettore dell'orexina; GIRK, G-protein-coupled inwardly rectifying potassium; NMDA, N-metil-D-aspartato; OX1R, recettore dell'orexina-1; OX2R, recettore dell'orexina-2.

1. Treiber A, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2017;362:489-503; 2. Muehlan C, et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;104:1022-9; 3. Muehlan C, et al. *J Clin Psychopharmacol* 2020;40:157-66; 4. Scammell TE, et al. *Neuron* 2017;93:747-65; 5. Wang C, et al. *Front Mol Neurosci* 2018;11:220; 6. Nofzinger EA, et al. *Am J Psychiatry* 2004;161:2126-8.

## Piano di sviluppo clinico: 23 studi



18 studi di fase I per la valutazione della safety di daridorexant in soggetti sani.

Overview degli studi di fase I su daridorexant	
Studio	Riferimenti bibliografici
Sicurezza, tollerabilità, PK/PD in adulti e anziani sani	Muehlan C, et al. Eur Neuropsychopharmacol. 2019;29(7):847-857. Muehlan C, et al. J Psychopharmacol. 2020;34(3):326-335.
PK/PD in soggetti sani giapponesi e caucasici	Muehlan C, et al. J Clin Psychopharmacol. 2020;40(2):157-166.
Studio a dose singola crescente in soggetti maschi sani, comprendente bilancio di massa e biodisponibilità assoluta	Muehlan C, et al. Clin Pharmacol Ther. 2018;104(5):1022-1029.
Potenziale di interazione con CYP3A4 e cibo	Boof M-L, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2019;75(2):195-205.
Effetto sulle variabili PK dei substrati di BCRP	Zenkhusen I, et al. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2020;47(11):1843-1849.
Metabolismo di daridorexant	Muehlan C, et al. Curr Drug Metab. 2019;20(4):254-265.
Effetto sulla funzione respiratoria notturna e sul sonno in pazienti con BPCO moderata	Boof M-L, et al. J Sleep Res. 2021:e13248.
Effetto sulla funzione respiratoria notturna e sul sonno in pazienti con apnea ostruttiva del sonno lieve e moderata	Boof M-L, et al. Sleep. 2020:zsaa275.
Interazioni farmacologiche con l'etanolo	Berger B, et al. Farmaci del SNC. 2020;34(12):1253-1266.
Prestazioni di guida	Rapporto sullo studio clinico
Daridorexant in pazienti con insufficienza epatica (cirrosi epatica)	Berger B, et al. Clin Pharmacokinet. 2021.
Potenziale di abuso in soggetti sani che utilizzano sostanze a scopo ricreativo	Idorsia Pharmaceuticals, Data on file

# Il profilo PK di daridorexant è adeguato alle esigenze del paziente

## Assorbimento rapido per una rapida insorgenza del sonno<sup>1</sup>

- $C_{max}$  raggiunto 1-2 ore dopo la somministrazione

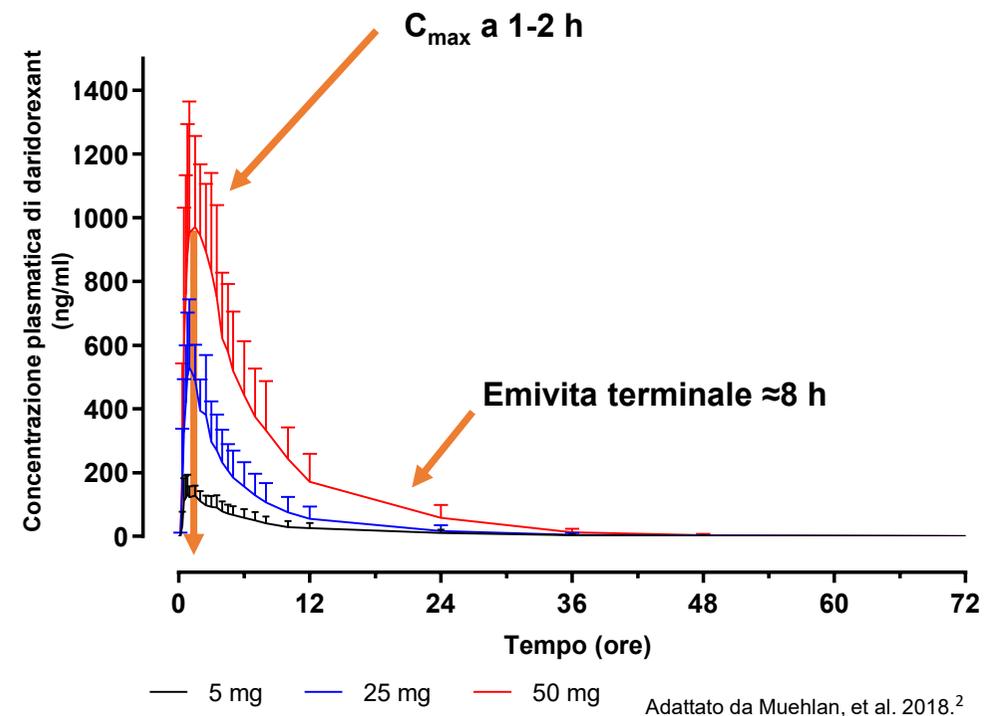
Rapido declino delle concentrazioni plasmatiche<sup>2</sup> che consente il mantenimento del sonno senza effetti residui al mattino successivo

## Emivita terminale $\approx 8$ h<sup>2-4</sup> spiegando l'assenza di accumulo dopo somministrazione giornaliera ripetuta

- Misurata durante l'eliminazione finale del farmaco, quando le concentrazioni sono già marcatamente diminuite
- Tempo per eliminare metà della *concentrazione rimanente*

## Assenza di metaboliti attivi

Profilo PK di daridorexant



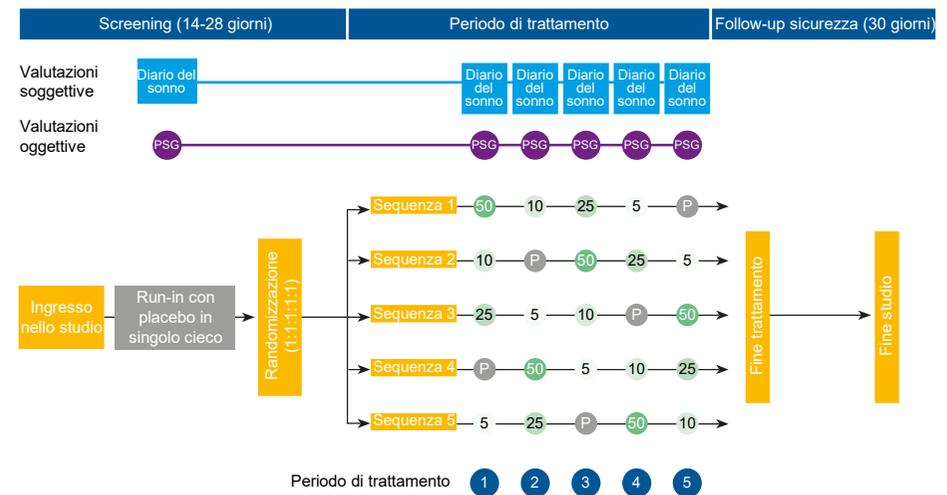
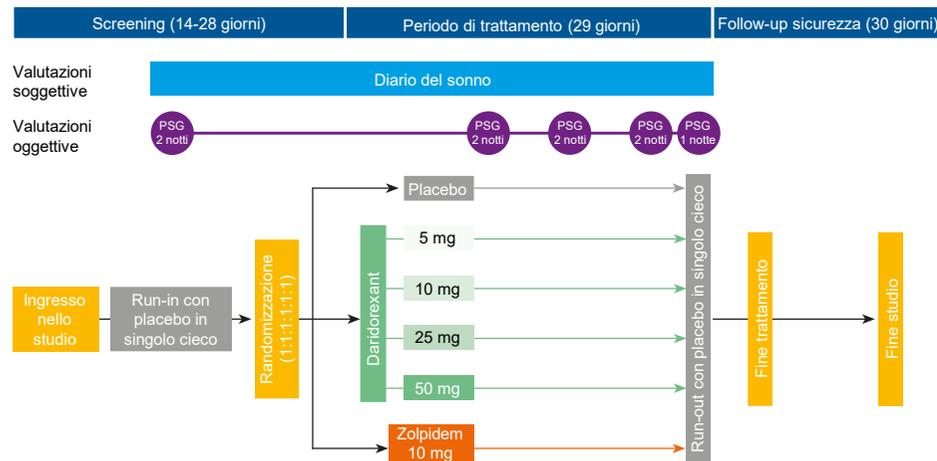
$C_{max}$  , massima concentrazione sierica; PK, farmacocinetica.

1. Muehlan C, et al. *J Clin Psychopharmacol* 2020;40:157-66; 2. Muehlan C, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2018;104:1022-9;  
3. Muehlan C, et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29:847-57; 4. Muehlan C, et al. *J Psychopharmacol* 2020;34:326-35

# Studi di fase II: Valutazione della relazione dose-risposta di daridorexant sulle variabili del sonno in pazienti con disturbo da insonnia cronica<sup>1,2</sup>

## Studio 201: pazienti con insonnia cronica con età <65 anni

## Studio 202: pazienti con insonnia cronica con età ≥ 65 anni



### Studio 201 (NCT02839200)

- **Endpoint primario di efficacia:** variazione del tempo di veglia dopo l'inizio del sonno (WASO) dal basale ai giorni 1 e 2
- **Endpoint secondari di efficacia:** variazione della latenza al sonno persistente (LPS) dal basale ai giorni 1 e 2, le variazioni di WASO soggettivo (sWASO) e latenza soggettiva di inizio del sonno (sLSO) nella media di 4 settimane
- **Altri endpoint di efficacia:** variazione dal basale a tutti i time-point di WASO, LPS, TST, sWASO, sLSO, sTST, qualità del sonno valutata mediante VAS e punteggi ISI
- **Endpoint di sicurezza:** eventi avversi, esame fisico, variazioni nei segni

### Studio 202 (NCT02841709)

- **Endpoint primario di efficacia:** variazione del tempo di veglia dopo l'inizio del sonno (WASO) dal basale ai giorni 1 e 2
- **Endpoint secondario di efficacia:** variazione della latenza al sonno persistente (LPS) dal basale ai giorni 1 e 2
- **Altri endpoint di efficacia:** sWASO, sLSO, TST, sTST e performance del giorno successivo (determinata dai punteggi VAS ottenuti dalle registrazioni nel diario del sonno)
- **Endpoint di sicurezza:** EA, variazioni dei segni vitali, del peso corporeo, ECG e referti di laboratorio

itali, ECG e referti di laboratorio; PSG = polisonnografia; sTST = tempo totale di sonno soggettivo; TST = tempo totale di sonno; VAS = scala visuo-analogica;

1. Dauvilliers Y, et al. *Ann Neurol.* 2020;87(3):347-356; 2. Zammit G, et al. *Neurology.* 2020;94(21):e2222-e2232.

# Daridorexant è stato studiato in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco di fase 3

Mignot E, Mayleben D, Fietze I, Leger D, Zammit G, Bassetti CLA, Pain S, Kinter DS, Roth T; investigators. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurology* 2022;21(2):125–139

- **Due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, di fase 3**
- 156 siti
- 17 Paesi
- Randomizzazione (1:1:1)
- Daridorexant 50 mg, 25 mg o placebo (studio 1)
- Daridorexant 25 mg, 10 mg o placebo (studio 2)
- Assunzione di farmaci ogni sera per 3 mesi
- Studio di estensione<sup>2</sup>

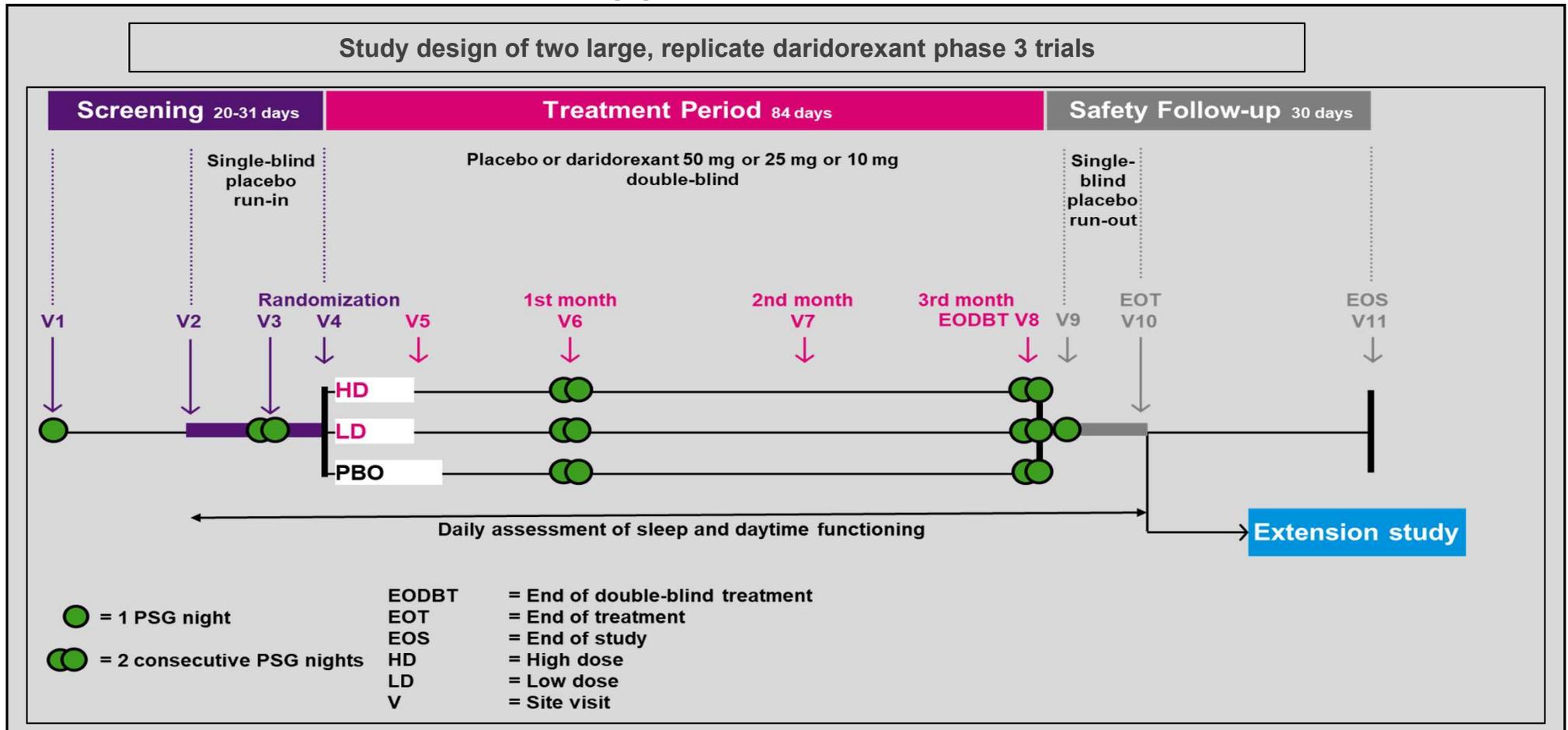
**1.854 pazienti**  
con disturbo da insonnia  
**per ~11 anni**  
**~5,5 ore di sonno/notte**  
età ≥18 anni

Placebo, n=618  
Daridorexant 10 mg, n=307  
Daridorexant 25 mg, n=619  
Daridorexant 50 mg, n=310

IDSIQ, Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire; LPS, latenza del sonno persistente; PBO, placebo; PSG, polisonnografia; sTST, tempo di sonno totale riferito dal paziente; WASO, tempo di veglia dopo l'addormentamento.

1. Mignot E, et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125-39; 2. Kunz D, et al. *Sleep Med* 2022;100(Suppl 1):S130.

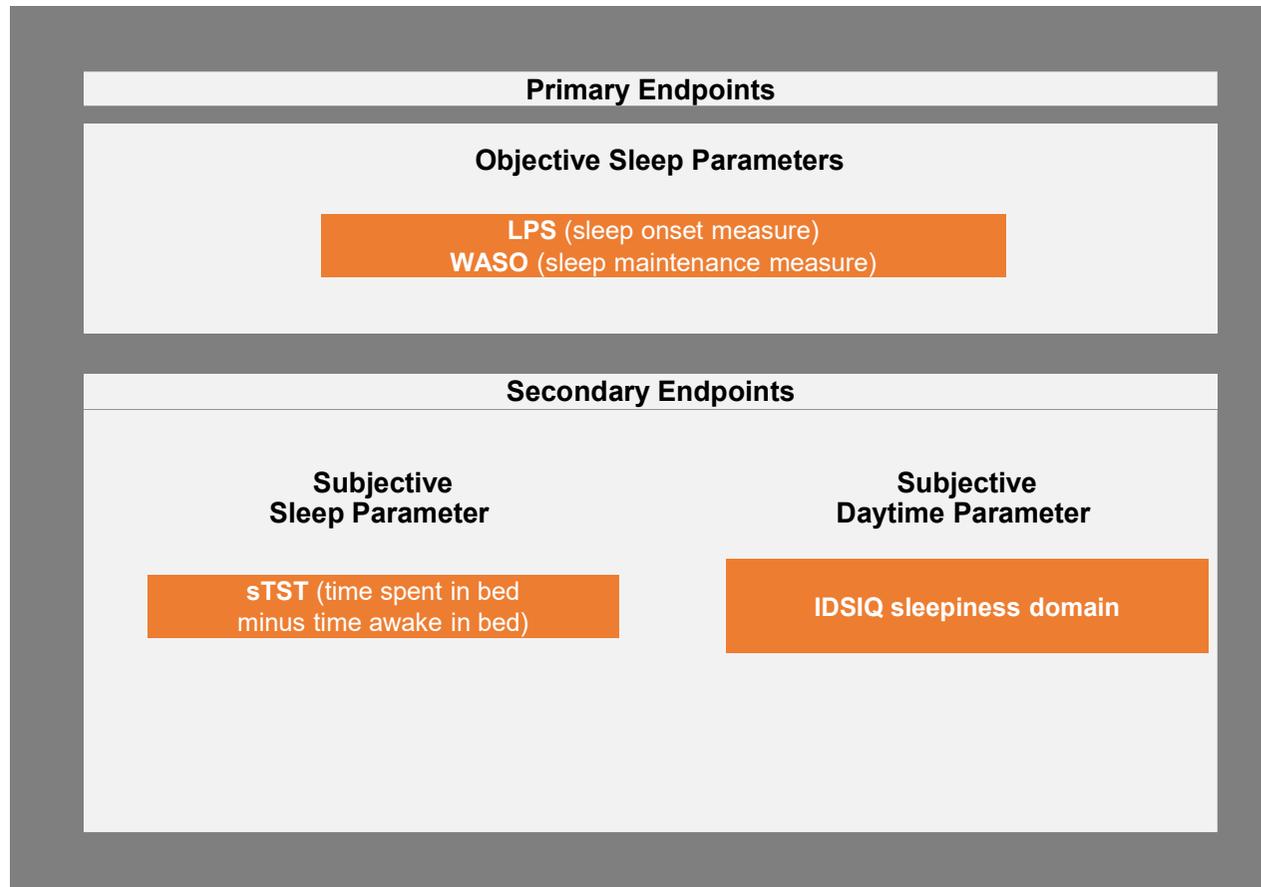
# Daridorexant è stato studiato in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco di fase 3



IDSiQ, Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire; LPS, latenza del sonno persistente; PBO, placebo; PSG, polisonnografia; sTST, tempo di sonno totale riferito dal paziente; WASO, tempo di veglia dopo l'addormentamento.

1. Mignot E, et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125-39; 2. Kunz D, et al. *Sleep Med* 2022;100(Suppl 1):S130.

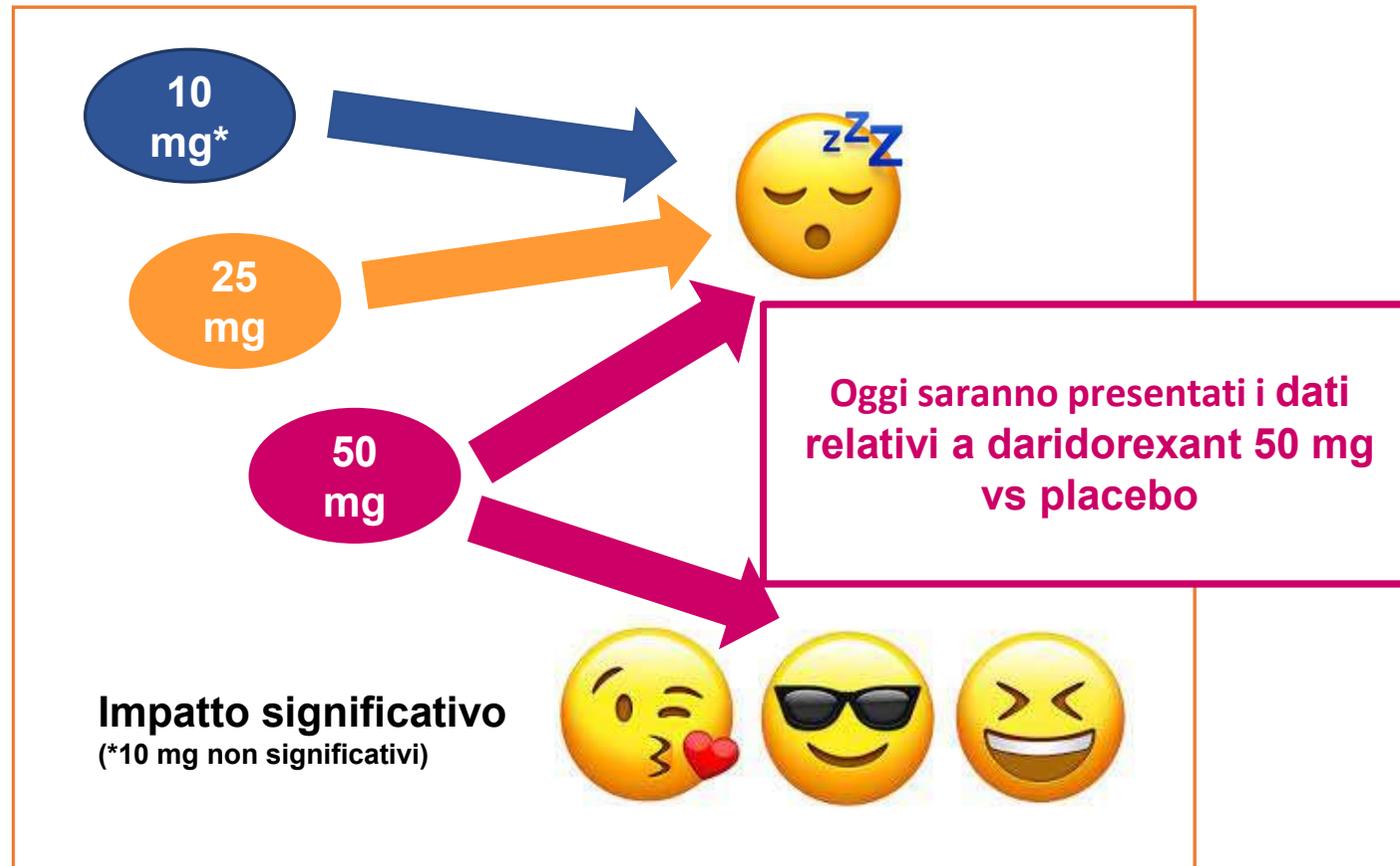
# Daridorexant è stato studiato in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco di fase 3



IDSIQ, Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire; LPS, latenza del sonno persistente; PBO, placebo; PSG, polisonnografia; sTST, tempo di sonno totale riferito dal paziente; WASO, tempo di veglia dopo l'addormentamento.

1. Mignot E, et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125-39; 2. Kunz D, et al. *Sleep Med* 2022;100(Suppl 1):S130.

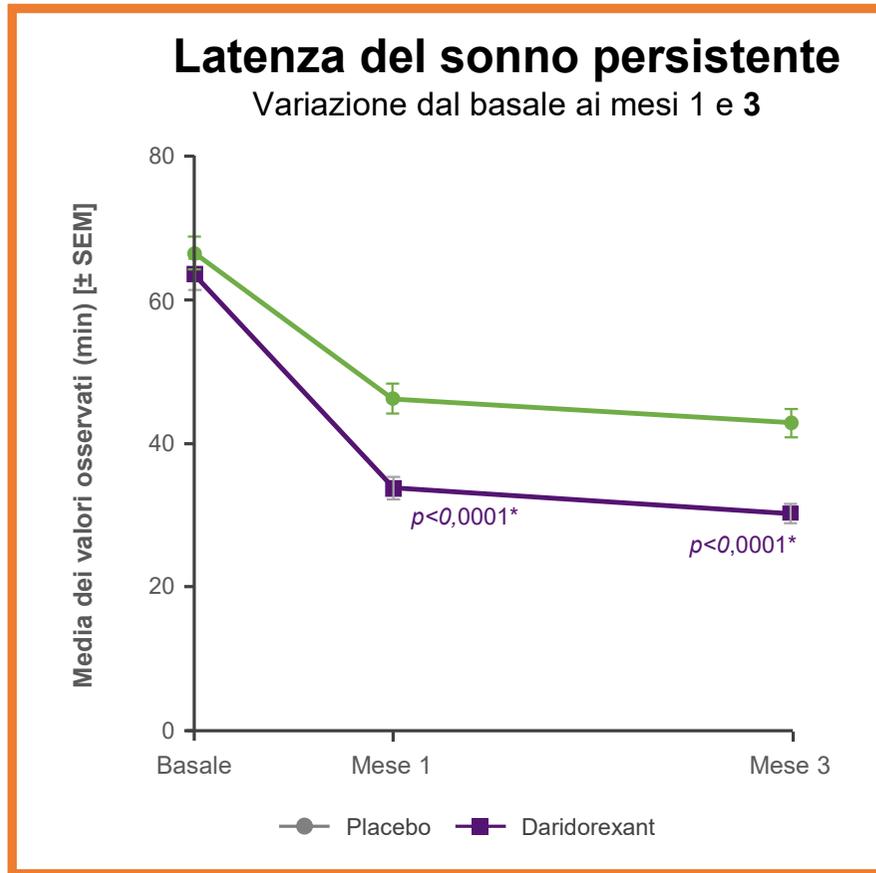
Daridorexant è stato studiato in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco di fase 3



IDSIQ, Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire; LPS, latenza del sonno persistente; PBO, placebo; PSG, polisonnografia; sTST, tempo di sonno totale riferito dal paziente; WASO, tempo di veglia dopo l'addormentamento.

1. Mignot E, et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125-39; 2. Kunz D, et al. *Sleep Med* 2022;100(Suppl 1):S130.

# Daridorexant migliora significativamente gli outcome del sonno nei pazienti con disturbo da insonnia



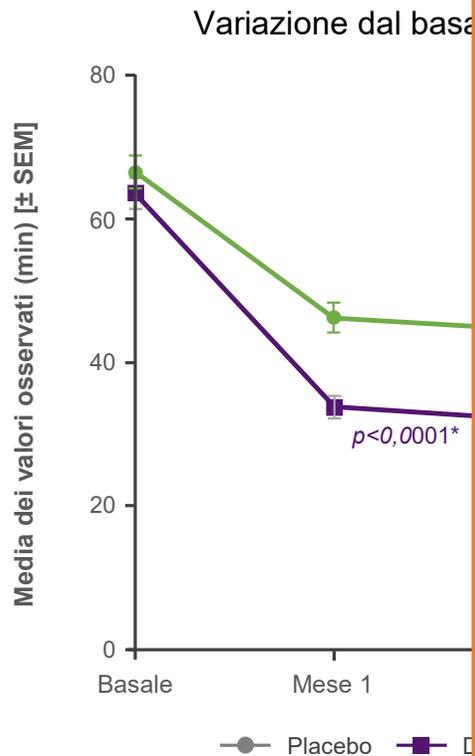
\*Statisticamente significativo rispetto al placebo dopo aggiustamento per molteplicità. I numeri tra parentesi indicano l'intervallo di confidenza del 95%.

CBT-I, terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia; DORA, doppio antagonista del recettore dell'orexina; SEM, errore standard della media; sTST, tempo di sonno totale riferito dal paziente.

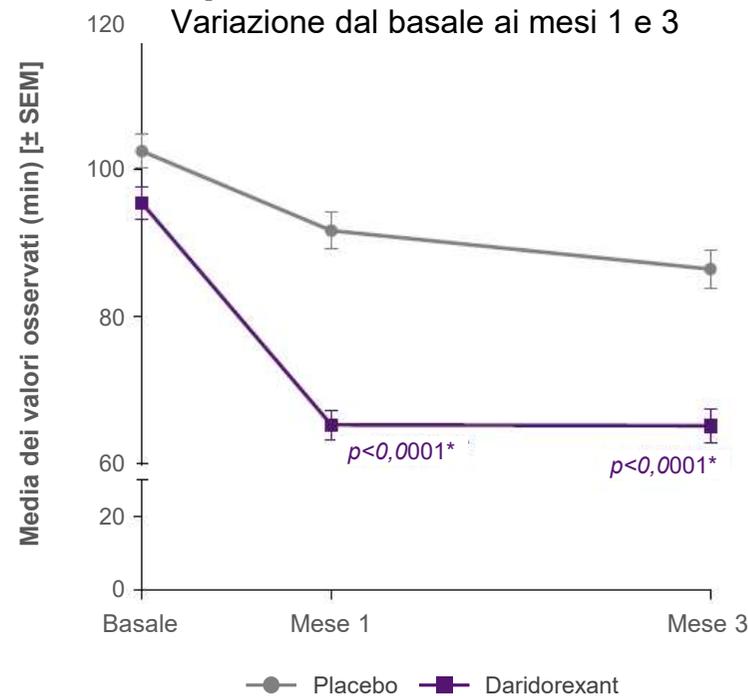
Mignot E, et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125-39.

# Daridorexant migliora significativamente gli outcome del sonno nei pazienti con disturbo da insonnia

## Latenza del sonno persistente



## Veglia dopo l'addormentamento

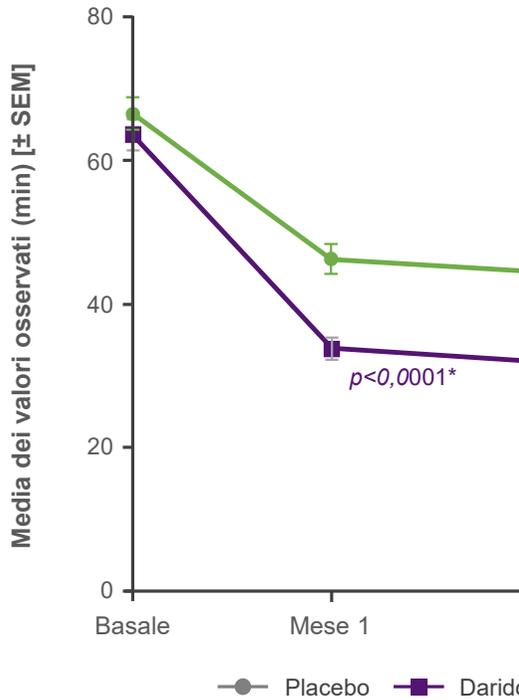


\*Statisticamente significativo rispetto al placebo dopo aggiustamento per molteplicità. I numeri tra parentesi indicano l'intervallo di confidenza del 95%. CBT-I, terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia; DORA, doppio antagonista del recettore dell'orexina; SEM, errore standard della media; sTST, tempo di sonno totale riferito dal paziente. Mignot E, et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125-39.

# Daridorexant migliora significativamente gli outcome del sonno nei pazienti con disturbo da insonnia

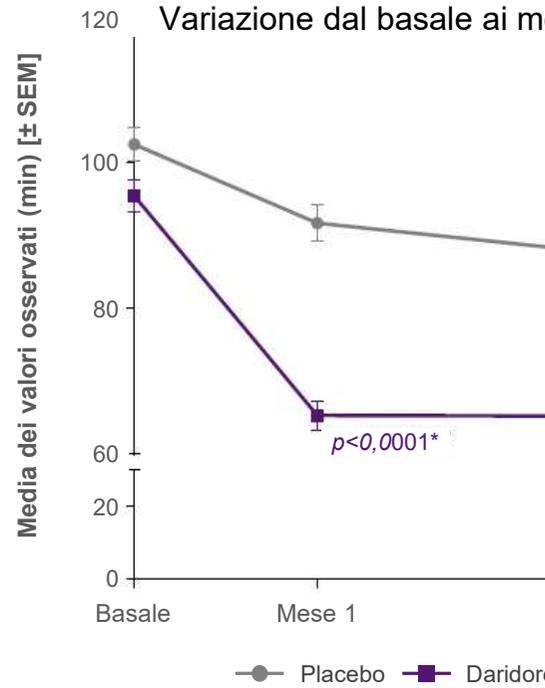
## Latenza del sonno persistente

Variazione dal basale ai mesi 1 e 3



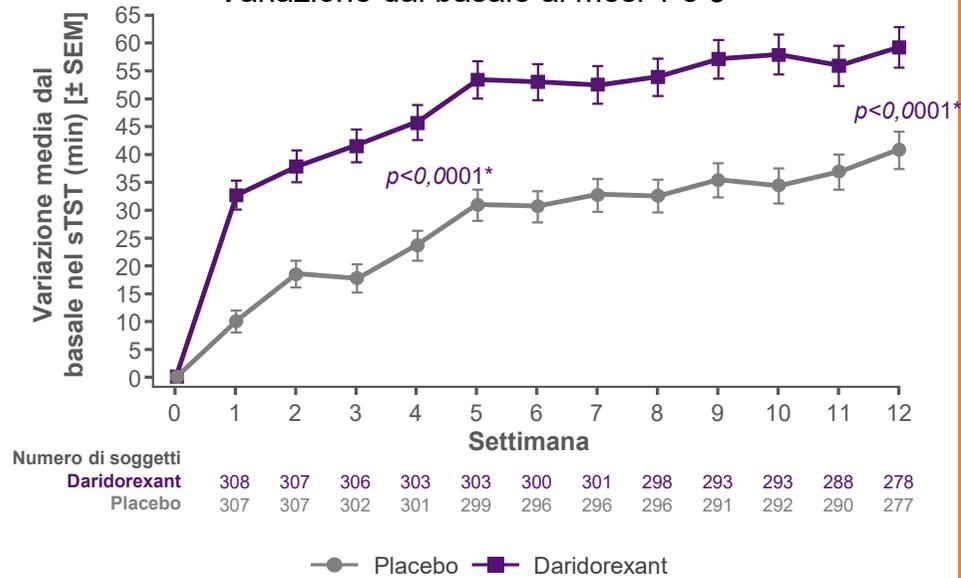
## Veglia dopo l'addormentamento

Variazione dal basale ai mesi 1 e 3



## Tempo totale di sonno soggettivo

Variazione dal basale ai mesi 1 e 3



\*Statisticamente significativo rispetto al placebo dopo aggiustamento per molteplicità. I numeri tra parentesi indicano l'intervallo di confidenza del 95%. CBT-I, terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia; DORA, doppio antagonista del recettore dell'orexina; SEM, errore standard della media; sTST, tempo di sonno totale riferito dal paziente.

Mignot E, et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125-39.

# Daridorexant migliora significativamente gli outcome del sonno nei pazienti con disturbo da insonnia

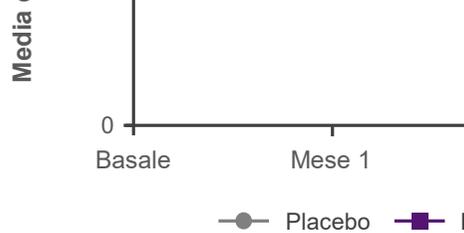
## Latenza del sonno persistente

Variatione dal basale ai mesi 1 e 3

Mese 3  
Riduzione  
in minuti

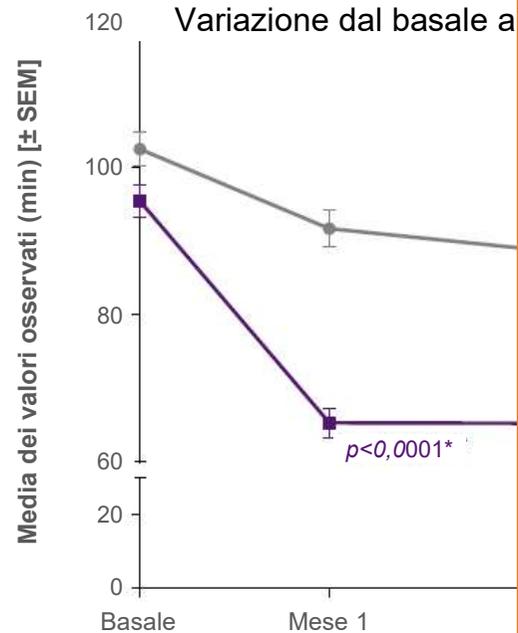
**-23,1** (da -26,5 a -19,8)

**-34,8** (da -38,1 a -31,5)



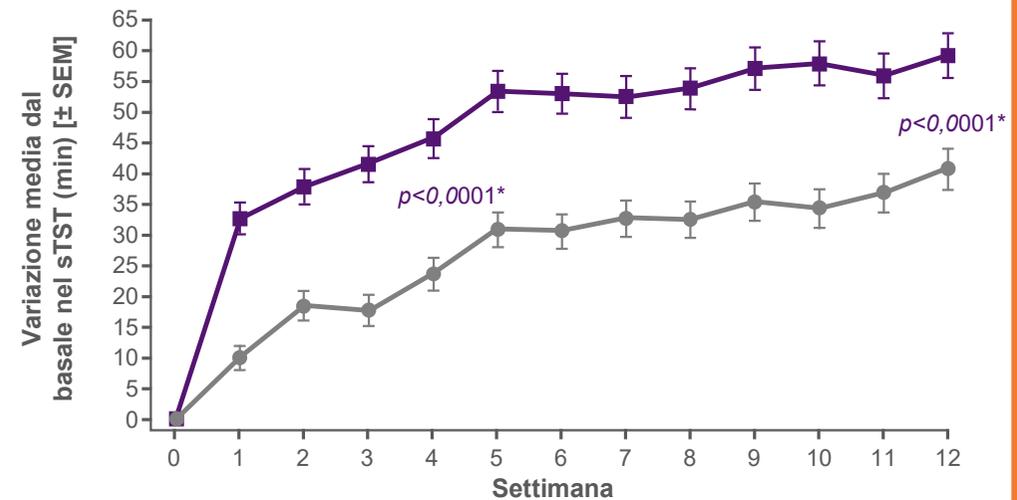
## Veglia dopo l'addormentamento

Variatione dal basale a



## Tempo totale di sonno soggettivo

Variatione dal basale ai mesi 1 e 3



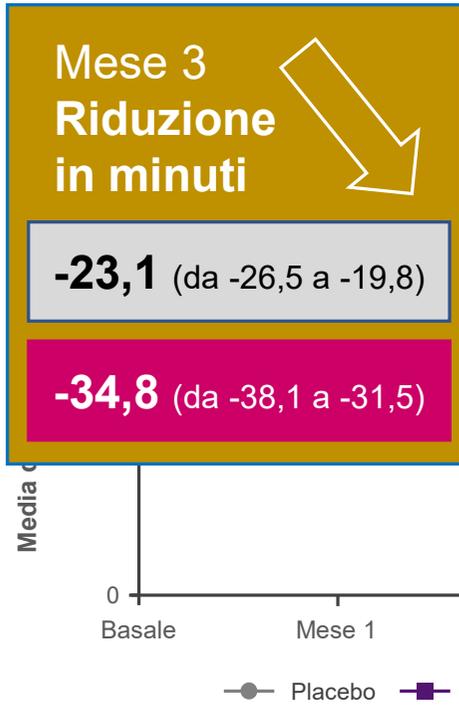
Numero di soggetti		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Daridorexant		308	307	306	303	303	300	301	298	293	293	288	278	
Placebo		307	307	302	301	299	296	296	296	291	292	290	277	

\*Statisticamente significativo rispetto al placebo dopo aggiustamento per molteplicità. I numeri tra parentesi indicano l'intervallo di confidenza del 95%. CBT-I, terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia; DORA, doppio antagonista del recettore dell'orexina; SEM, errore standard della media; sTST, tempo di sonno totale riferito dal paziente. Mignot E, et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125-39.

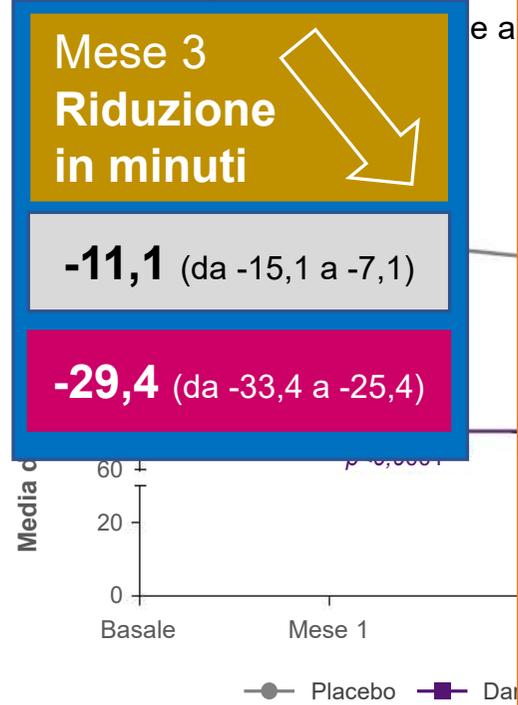
# Daridorexant migliora significativamente gli outcome del sonno nei pazienti con disturbo da insonnia

## Latenza del sonno persistente

Variatione dal basale ai mesi 1 e 3

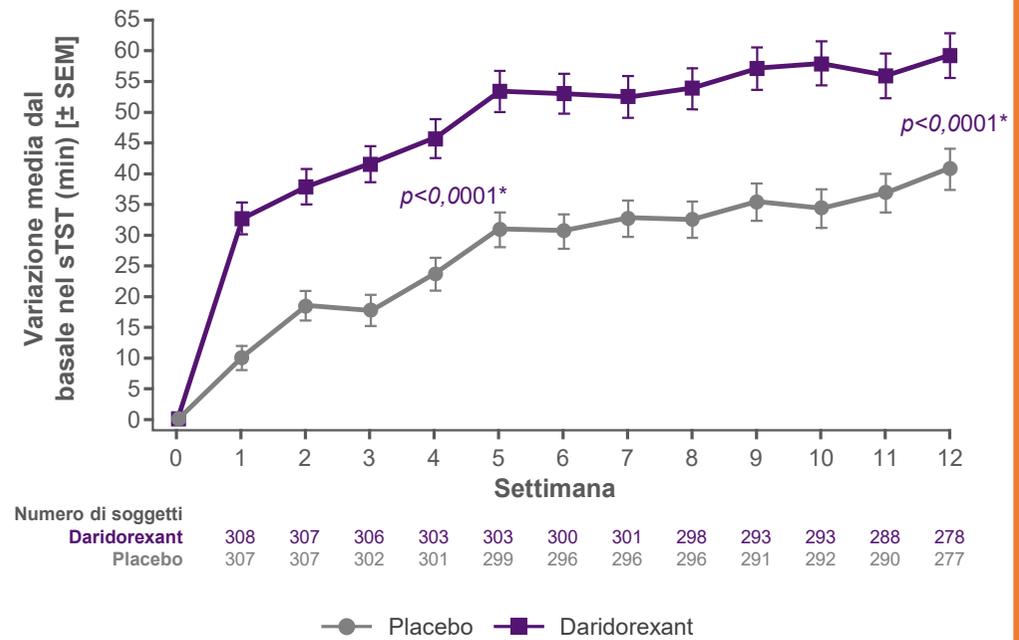


## Veglia dopo l'addormentamento



## Tempo totale di sonno soggettivo

Variatione dal basale ai mesi 1 e 3



\*Statisticamente significativo rispetto al placebo dopo aggiustamento per molteplicità. I numeri tra parentesi indicano l'intervallo di confidenza del 95%.  
CBT-I, terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia;  
DORA, doppio antagonista del recettore dell'orexina; SEM, errore standard della media; sTST, tempo di sonno totale riferito dal paziente.  
Mignot E, et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125-39.

# Daridorexant migliora significativamente gli outcome del sonno nei pazienti con disturbo da insonnia

## Latenza del sonno persistente

Variazione dal basale ai mesi 1 e 3



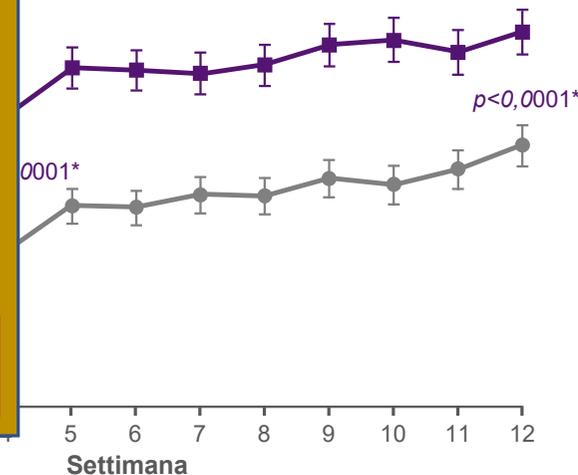
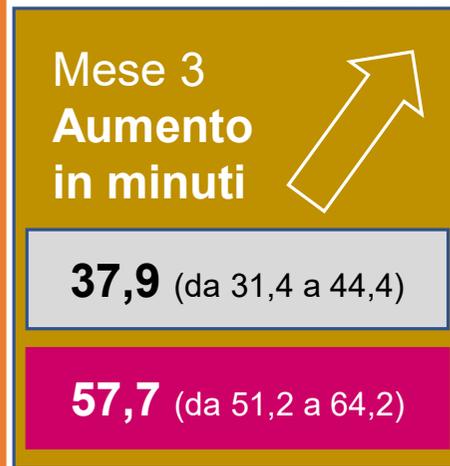
## Veglia dopo l'addormentamento

Variazione dal basale ai mesi 1 e 3



## Tempo totale di sonno soggettivo

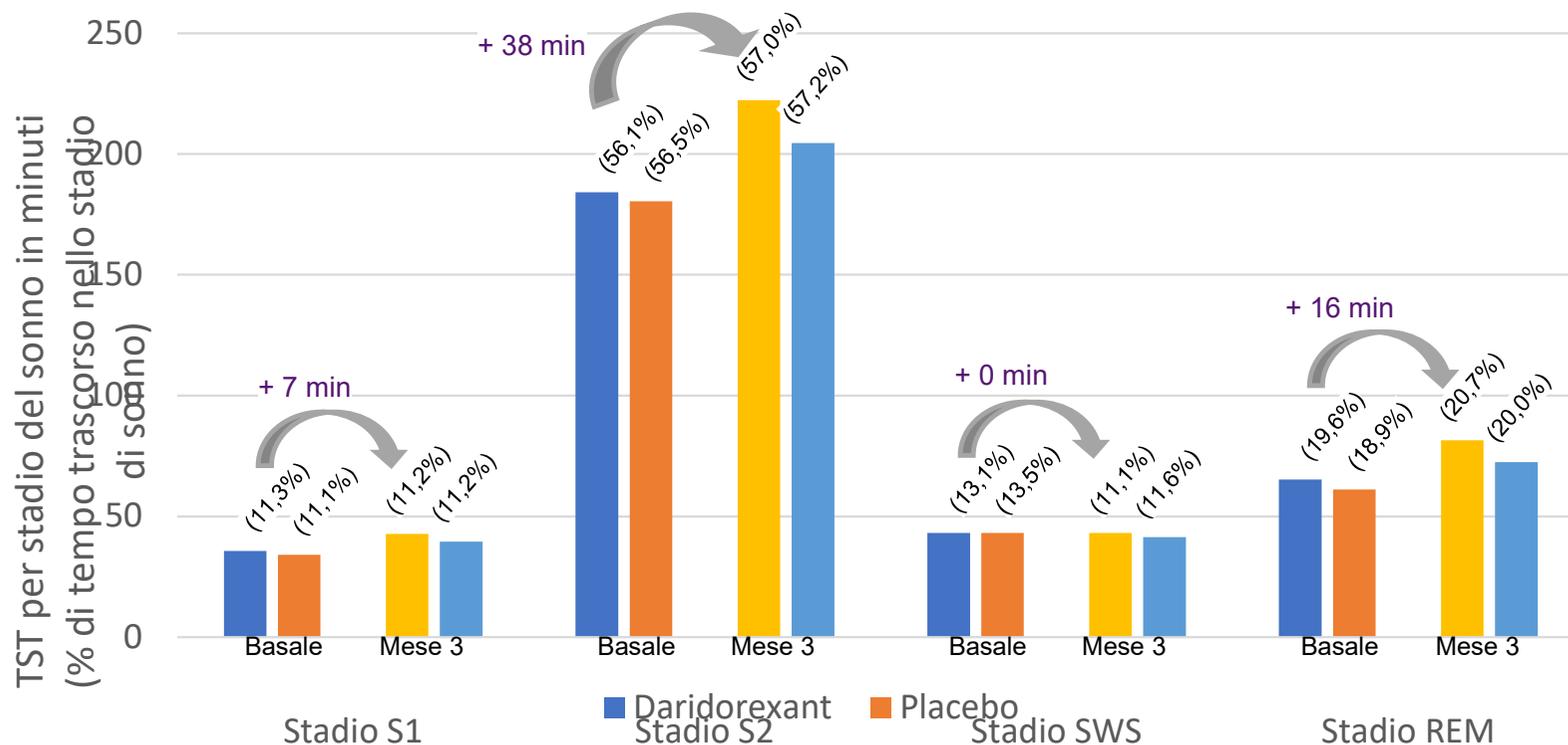
Variazione dal basale ai mesi 1 e 3



Numero di soggetti	308	307	306	303	303	300	301	298	293	293	288	278
Daridorexant	307	307	302	301	299	296	296	296	291	292	290	277
Placebo												

\*Statisticamente significativo rispetto al placebo dopo aggiustamento per molteplicità. I numeri tra parentesi indicano l'intervallo di confidenza del 95%.  
 CBT-I, terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia;  
 DORA, doppio antagonista del recettore dell'orexina;  
 SEM, errore standard della media; sTST, tempo di sonno totale riferito dal paziente.  
 Mignot E, et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125-39.

## La conservazione dell'architettura del sonno con daridorexant può contribuire a migliorare la valutazione soggettiva della qualità del sonno



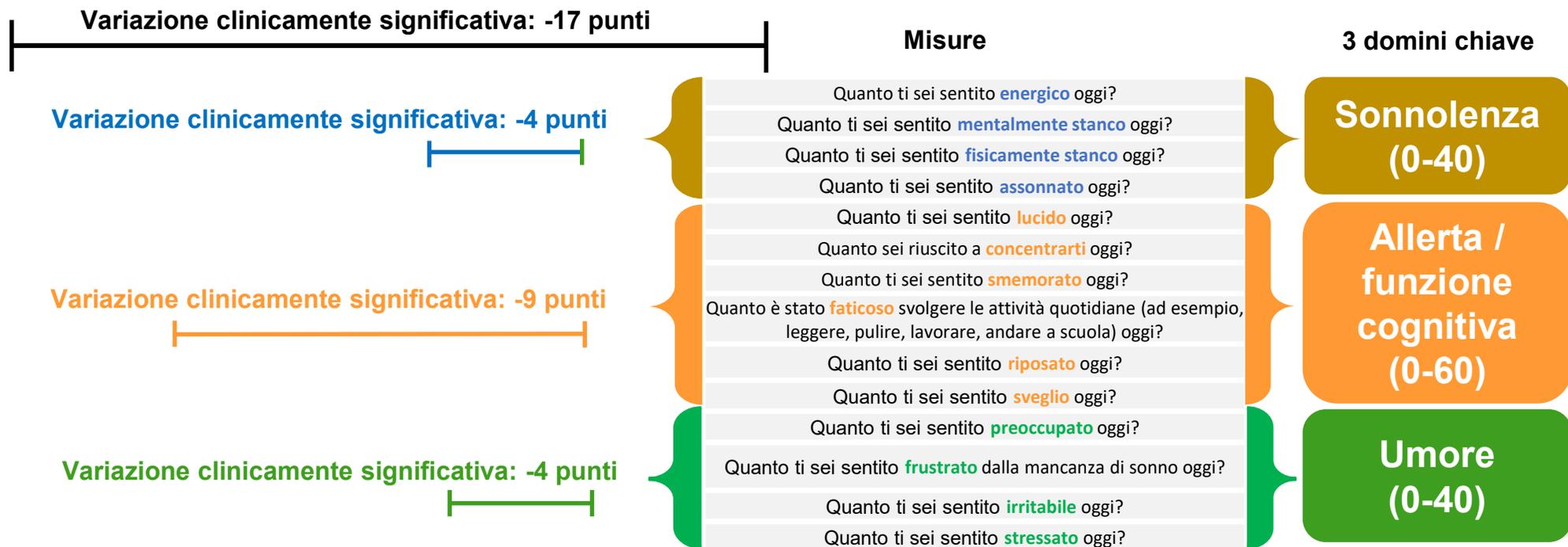
Il TST è migliorato significativamente dal basale al mese 3 per **daridorexant 50 mg** (variazione dal basale: **61,7 min**), rispetto a **placebo** (variazione dal basale: **38,3 min**;  $p < 0,0001$ )

↷ Aumento del TST assoluto in minuti per stadio del sonno per daridorexant 50 mg

- **Daridorexant 50 mg non ha alterato la proporzione di tempo trascorso in ciascuna fase del sonno**
  - L'aumento osservato del TST non è stato associato a cambiamenti rilevanti rispetto al basale nella percentuale di tempo trascorso in ciascuno stadio del sonno durante la notte nei pazienti trattati con daridorexant 50 mg
- Questa preservazione dell'architettura del sonno può essere alla base della percezione di una migliore qualità del sonno da parte dei pazienti

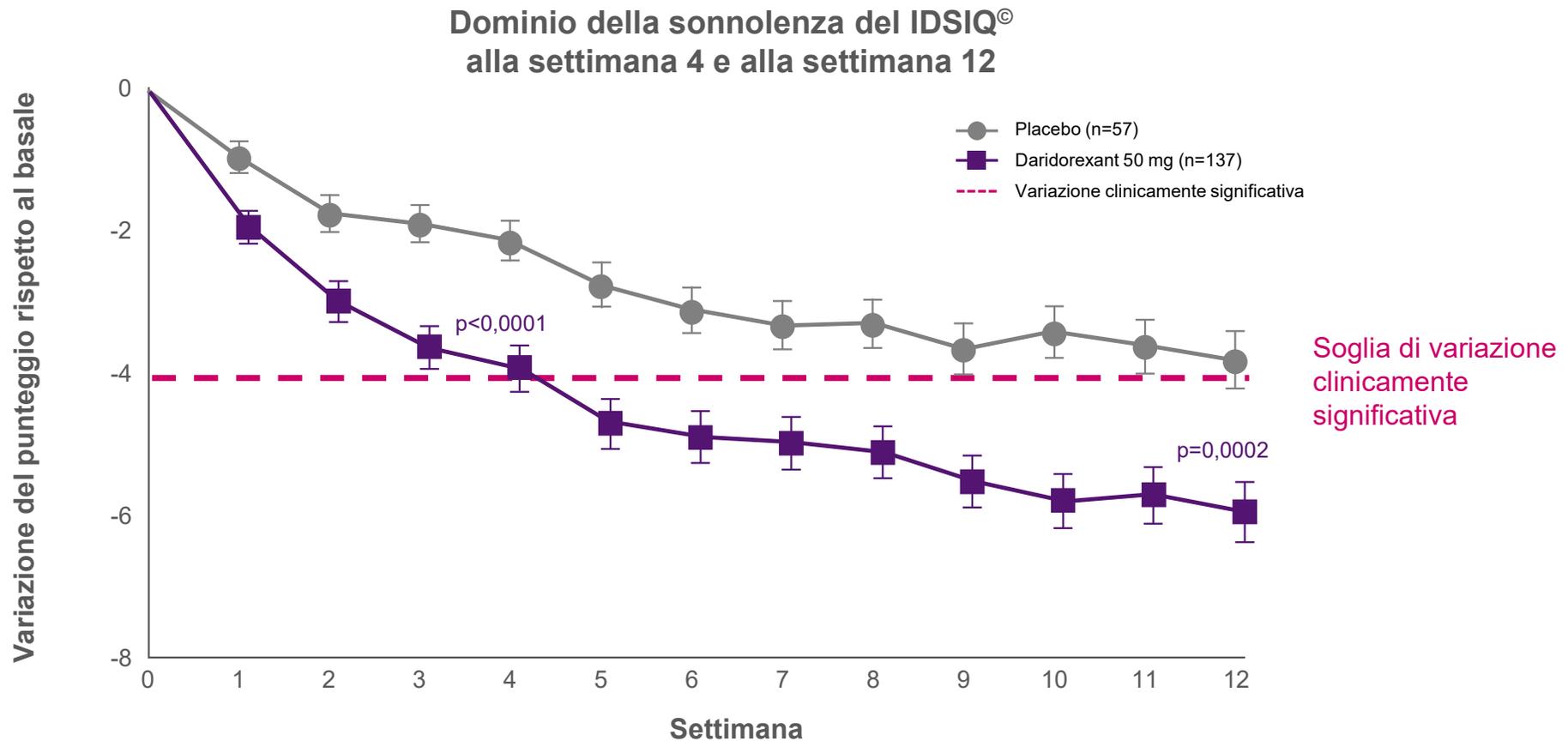
Le barre mostrano il TST medio osservato per ogni stadio del sonno, espresso in minuti. I valori % rappresentano la proporzione di tempo trascorso in ciascuno stadio del sonno. REM, rapid eye movement; SWS, slow wave sleep; TST (total sleep time), tempo totale di sonno. Mignot E, et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125-39.

# L'Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ<sup>©</sup> \*†) è utilizzato per valutare molteplici aspetti del funzionamento diurno nell'insonnia secondo le linee guida FDA



\*© 2020, Università di Pittsburgh. Tutti i diritti riservati. Derivato di IDSIQ-14 creato nel 2020 da Idorsia Pharmaceuticals Ltd su licenza e distribuito da Idorsia Pharmaceuticals Ltd su licenza. †Sviluppato da Buysse DJ, Thompson W, Scott J, Franzen PI, Germain A, Hall M, Moul DE, Nofzinger EA e Kuper DJ dell'Università di Pittsburgh e modificato da Idorsia Pharmaceuticals Ltd. FDA, Food and Drug Administration statunitense; IDSIQ, Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire. Hudgens S, et al. *Patient* 2021;14:249-68; Phillips-Beyer A, et al. *Sleep* 2022;45(Suppl 1):A201-2 [Abstract 0455].

# Daridorexant migliora nel tempo i punteggi IDSIQ<sup>®</sup> \* †

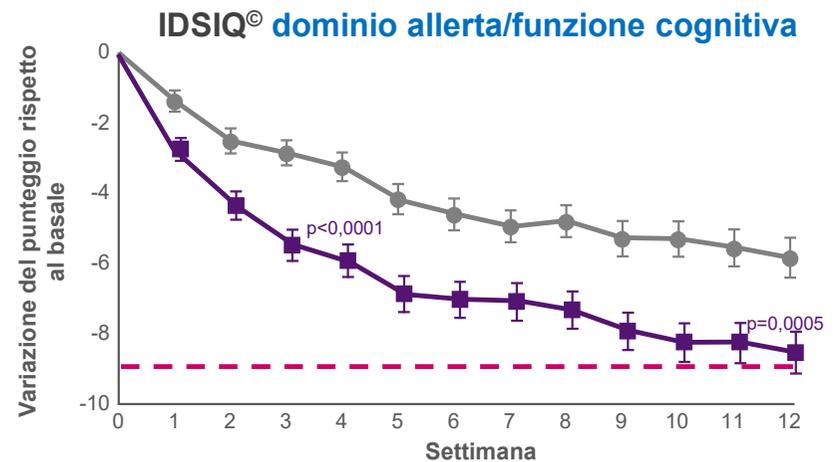
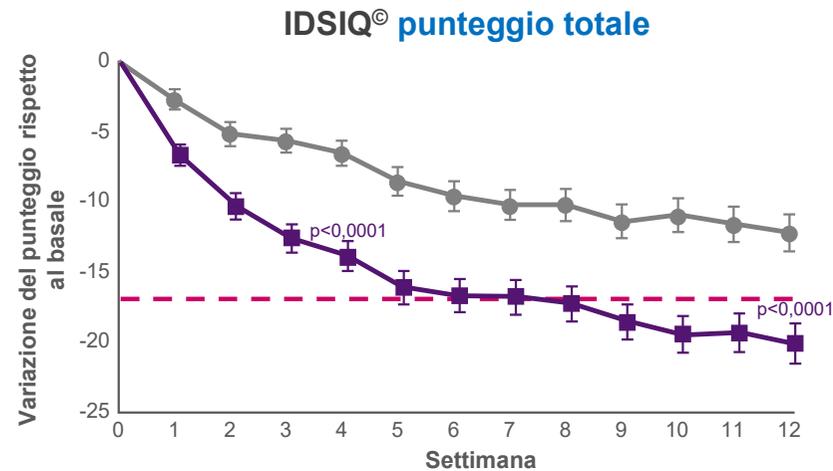
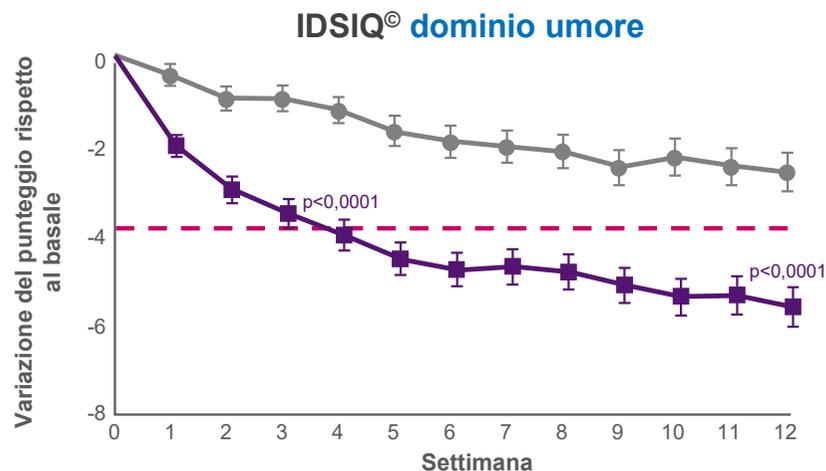


\*© 2020, Università di Pittsburgh. Tutti i diritti riservati. Derivato di IDSIQ-14 creato nel 2020 da Idorsia Pharmaceuticals Ltd su licenza e distribuito da Idorsia Pharmaceuticals Ltd su licenza. †Sviluppato da Buysse DJ, Thompson W, Scott J, Franzen PI, Germain A, Hall M, Moul DE, Nofzinger EA e Kuper DJ dell'Università di Pittsburgh e come modificato da Idorsia Pharmaceuticals Ltd. Valore P vs placebo. Le barre di errore rappresentano l'errore standard della media. IDSIQ, Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire. Mignot E, et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125-39; Dati in archivio.

# Daridorexant migliora nel tempo i punteggi IDSIQ<sup>®</sup> \* †

## Endpoint esplorativi alla settimana 4 (mese 1) e alla settimana 12 (mese 3):

- Punteggio totale IDSIQ
- Punteggio del dominio dell'umore IDSIQ
- Punteggio del dominio di allerta/funzione cognitiva IDSIQ



● Placebo (n=57)  
 ■ Daridorexant 50 mg (n=137)  
 - - - Variazione clinicamente significativa

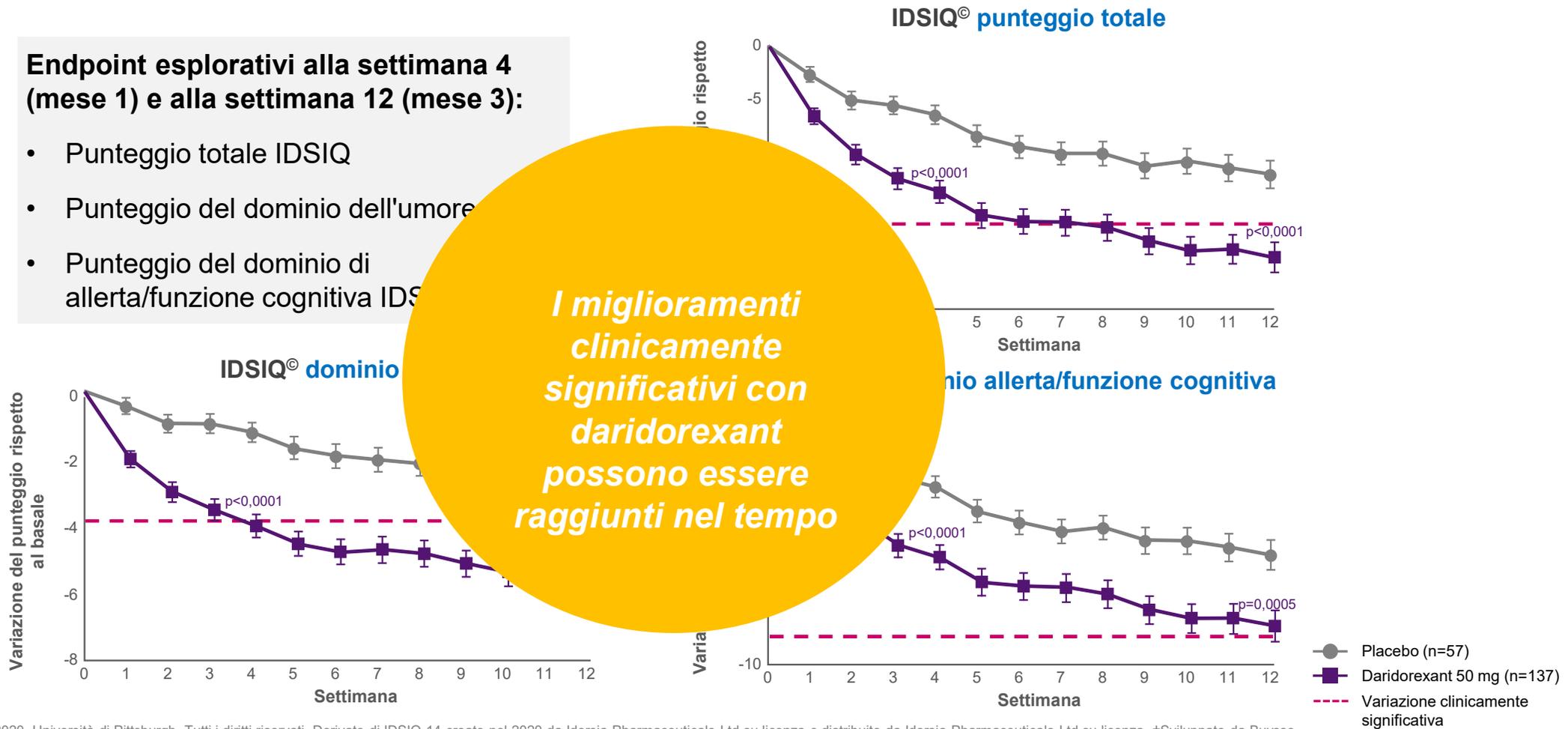
\*© 2020, Università di Pittsburgh. Tutti i diritti riservati. Derivato di IDSIQ-14 creato nel 2020 da Idorsia Pharmaceuticals Ltd su licenza e distribuito da Idorsia Pharmaceuticals Ltd su licenza. †Sviluppato da Buysse DJ, Thompson W, Scott J, Franzen PI, Germain A, Hall M, Moul DE, Nofzinger EA e Kuper DJ dell'Università di Pittsburgh e come modificato da Idorsia Pharmaceuticals Ltd. Valore P vs placebo, punteggio totale, dominio dell'umore, dominio dell'allerta/funzione cognitiva non aggiustato per la molteplicità. Le barre di errore rappresentano l'errore standard della media. IDSIQ, Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire. Mignot E, et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125-39; Dati in archivio.



# Daridorexant migliora nel tempo i punteggi IDSIQ<sup>®</sup> \* †

## Endpoint esplorativi alla settimana 4 (mese 1) e alla settimana 12 (mese 3):

- Punteggio totale IDSIQ
- Punteggio del dominio dell'umore
- Punteggio del dominio di allerta/funzione cognitiva IDSIQ



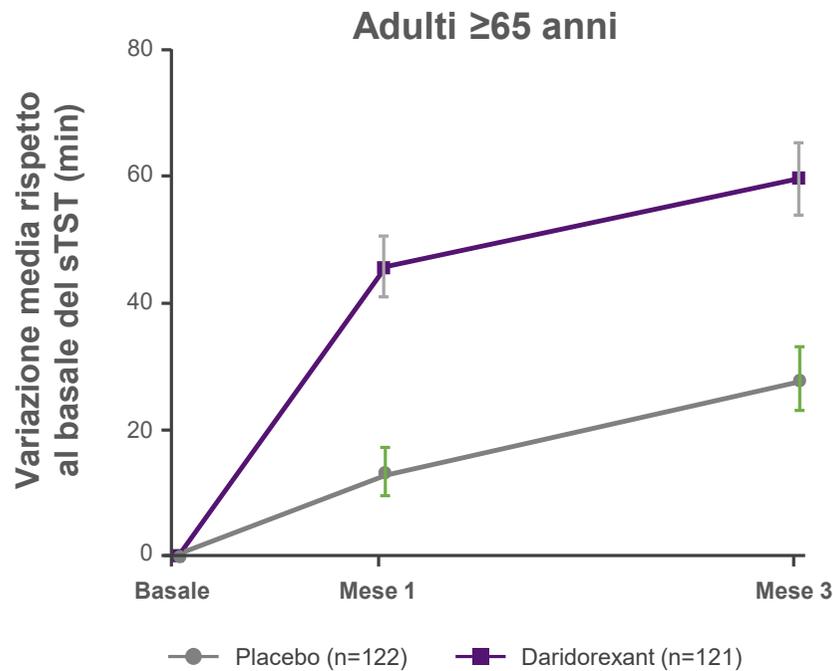
*I miglioramenti clinicamente significativi con daridorexant possono essere raggiunti nel tempo*

\*© 2020, Università di Pittsburgh. Tutti i diritti riservati. Derivato di IDSIQ-14 creato nel 2020 da Idorsia Pharmaceuticals Ltd su licenza e distribuito da Idorsia Pharmaceuticals Ltd su licenza. †Sviluppato da Buysse DJ, Thompson W, Scott J, Franzen PJ, Germain A, Hall M, Moul DE, Nofzinger EA e Kuper DJ dell'Università di Pittsburgh e come modificato da Idorsia Pharmaceuticals Ltd. Valore P vs placebo, punteggio totale, dominio dell'umore, dominio dell'allerta/funzione cognitiva non aggiustato per la molteplicità. Le barre di errore rappresentano l'errore standard della media. IDSIQ, Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire. Mignot E, et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125-39; Dati in archivio.

# I miglioramenti negli outcome del sonno con daridorexant sono significativi anche nei pazienti anziani con disturbo di insonnia

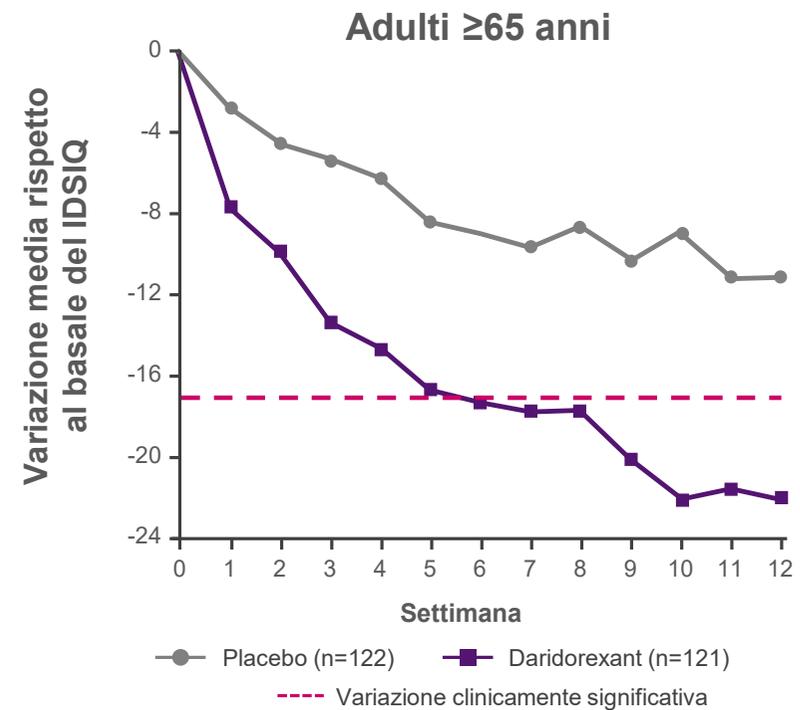
## Tempo totale di sonno soggettivo

Variatione dal basale ai mesi 1 e 3



## Punteggio totale IDSIQ\*†

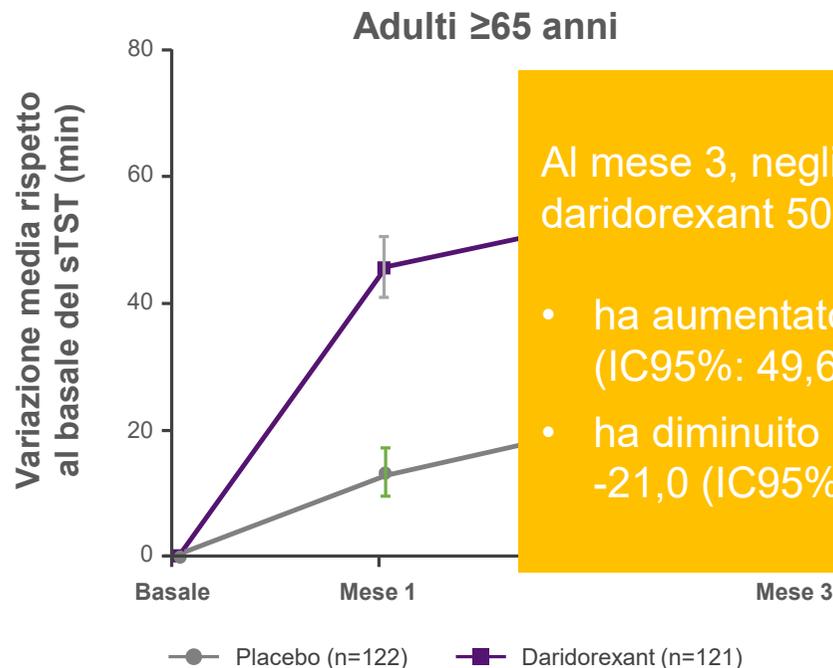
Variatione dal basale ai mesi 1 e 3



# I miglioramenti negli outcome del sonno con daridorexant sono significativi anche nei pazienti anziani con disturbo di insonnia

## Tempo totale di sonno soggettivo

Variatione dal basale ai mesi 1 e 3

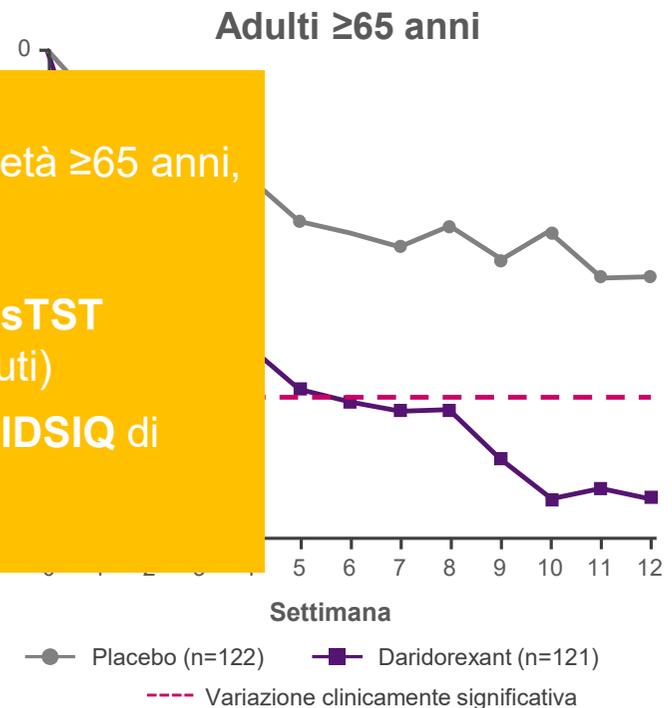


Al mese 3, negli adulti anziani di età ≥65 anni, daridorexant 50 mg:

- ha aumentato di 59,9 minuti il sTST (IC95%: 49,6 minuti, 70,3 minuti)
- ha diminuito i punteggi totali IDSIQ di -21,0 (IC95%: -24,7, -17,3)

## Punteggio totale IDSIQ\*†

Variatione dal basale ai mesi 1 e 3



# Il tasso di eventi avversi per daridorexant 50 mg è stato basso e paragonabile a placebo

Riepilogo degli eventi avversi	Popolazione completa <sup>1</sup>		Adulti ≥65 anni <sup>2</sup>	
	Daridorexant 50 mg (n=308)	Placebo (n=309)	Daridorexant 50 mg (n=119)	Placebo (n=122)
<b>Partecipanti con ≥1 evento avverso, n (%)</b>	<b>116 (38)</b>	<b>105 (34)</b>	42 (35)	38 (31)
Evento avverso che ha portato all'interruzione del trattamento, n (%)	3 (1)	10 (3)	1 (1)	6 (5)
Partecipanti con ≥1 evento avverso grave, n (%)	3 (1)	7 (2)	0	3 (3)
<b>Partecipanti con un determinato evento avverso (≥2% in qualsiasi gruppo), n (%)</b>				
Nasofaringite	20 (6)	20 (6)	7 (5,9)	4 (3,3)
Cefalea	19 (6)	12 (4)	6 (5,0)	5 (4,1)
Overdose accidentale	8 (3)	5 (2)	3 (2,5)	0
Stanchezza	7 (2)	2 (1)	3 (2,5)	1 (0,8)
Capogiro	7 (2)	2 (1)	1 (0,8)	1 (0,8)
Nausea	7 (2)	3 (1)	4 (3,4)	1 (0,8)
Sonnolenza	5 (2)	6 (2)	1 (0,8)	1 (0,8)
Cadute	1 (<1)	8 (3)	1 (0,8)	4 (3,3)
Infezione del tratto respiratorio superiore	1 (<1)	3 (1)	0	0
<b>Eventi avversi di particolare interesse, n (%)</b>				
Eccessiva sonnolenza diurna	1 (<1)	1 (<1)	0	0
Paralisi del sonno	1 (<1)	0	1 (1)	0
Allucinazioni	0	0	0	0
Ideazione suicidaria/auto-lesionismo	0	0	0	0

**Il tasso totale di eventi avversi per daridorexant è stato paragonabile a placebo**

**I tassi di eventi singoli sono stati bassi e paragonabili a placebo**

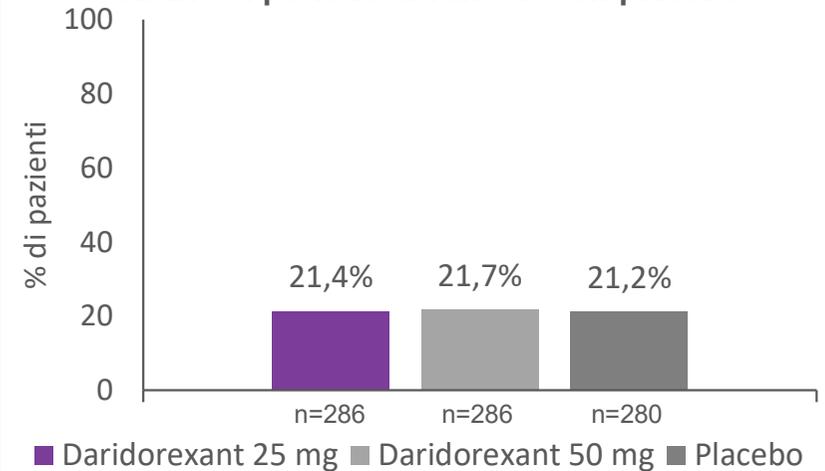
**Non sono stati osservati eventi avversi di narcolessia o cataplessia**

# Daridorexant presenta un profilo di “rimbalzo” e tollerabilità favorevole



**Nessuna evidenza di insonnia di rimbalzo rispetto a placebo** in base alle misure di WASO, LPS e sTST durante il periodo di run-out con placebo<sup>a</sup>

**Variatione negativa di sTST rispetto al basale durante il periodo di run-out con placebo**



<sup>a</sup>Confronto tra la prima notte di run-out e il basale per WASO e LPS; confronto tra il valore medio del run-out di 7 giorni e il basale per sTST.

LPS, latenza del sonno persistente; sTST, tempo di sonno totale riferito dal paziente; TEAE, evento avverso emergente dal trattamento; WASO, veglia dopo l'inizio del sonno.

Mignot E, et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125-39; Dati in archivio.

# Daridorexant presenta un profilo di “rimbalzo” e tollerabilità favorevole



**Nessuna evidenza di insonnia di rimbalzo rispetto a placebo** in base alle misure di WASO, LPS e sTST durante il periodo di run-out con placebo<sup>a</sup>

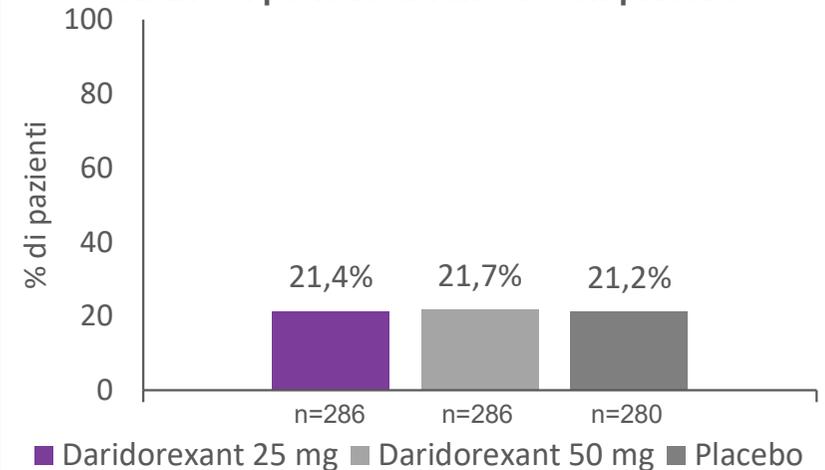


**Nessun sintomo di astinenza** durante il periodo di run-out con placebo nel “Questionario sui sintomi di astinenza da benzodiazepine”



**Nessuna evidenza di TEAEs suggestivi di potenziale abuso di farmaci**

**Variatione negativa di sTST rispetto al basale durante il periodo di run-out con placebo**



<sup>a</sup>Confronto tra la prima notte di run-out e il basale per WASO e LPS; confronto tra il valore medio del run-out di 7 giorni e il basale per sTST.

LPS, latenza del sonno persistente; sTST, tempo di sonno totale riferito dal paziente; TEAE, evento avverso emergente dal trattamento; WASO, veglia dopo l'inizio del sonno.

Mignot E, et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125-39; Dati in archivio.

# Daridorexant presenta un profilo di “rimbalzo” e tollerabilità favorevole



**Nessuna evidenza di insonnia di rimbalzo rispetto a placebo** in base alle misure di WASO, LPS e sTST durante il periodo di run-out con placebo<sup>a</sup>



**Nessun sintomo di astinenza** durante il periodo di run-out con placebo nel “Questionario sui sintomi di astinenza da benzodiazepine”



**Nessuna evidenza di TEAEs suggestivi di potenziale abuso di farmaci**

Variatione negativa di sTST rispetto al basale durante il periodo di run-out con placebo



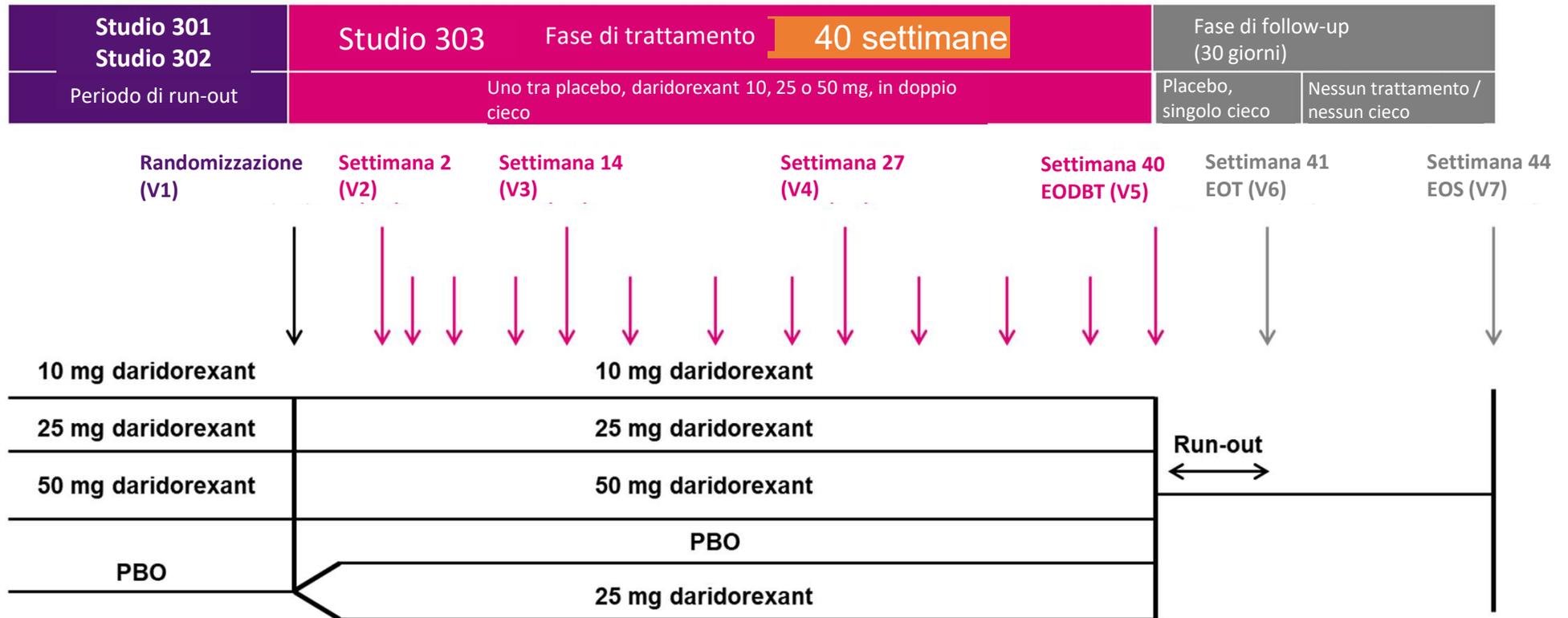
*Daridorexant è stato ben tollerato e ha dimostrato un profilo di sicurezza favorevole nei pazienti con disturbo da insonnia*

<sup>a</sup>Confronto tra la prima notte di run-out e il basale per WASO e LPS; confronto tra il valore medio del run-out di 7 giorni e il basale per sTST.

LPS, latenza del sonno persistente; sTST, tempo di sonno totale riferito dal paziente; TEAE, evento avverso emergente dal trattamento; WASO, veglia dopo l'inizio del sonno.

Mignot E, et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125-39; Dati in archivio.

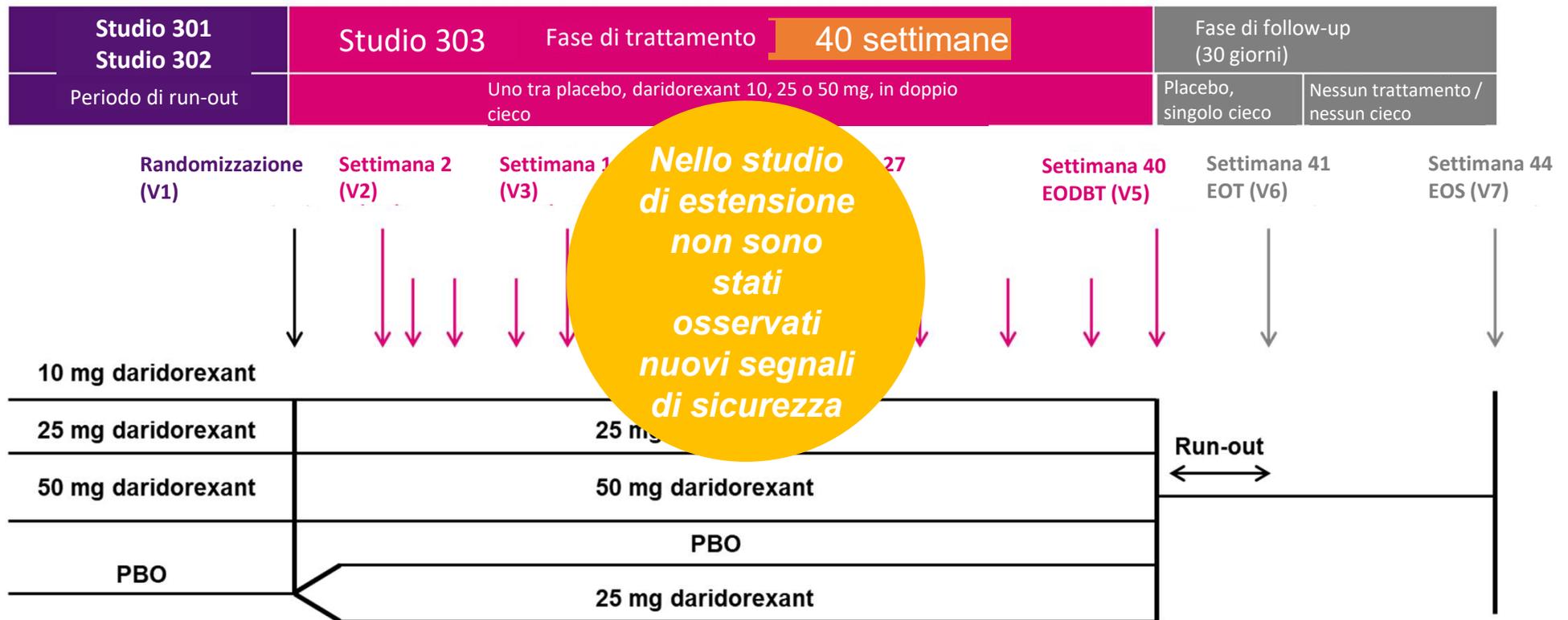
# Daridorexant è stato valutato in uno studio di estensione di sicurezza di 40 settimane con endpoint di efficacia esplorativi



EODBT (End Of Double-Blind Treatment), fine del trattamento in doppio cieco; EOS (End Of Study), fine dello studio; EOT (End Of Treatment), fine del trattamento; PBO, placebo; V, visita in loco.

Kunz D, et al. *Sleep Med* 2022;100(Suppl 1):S130.

# Daridorexant è stato valutato in uno studio di estensione di sicurezza di 40 settimane con endpoint di efficacia esplorativi

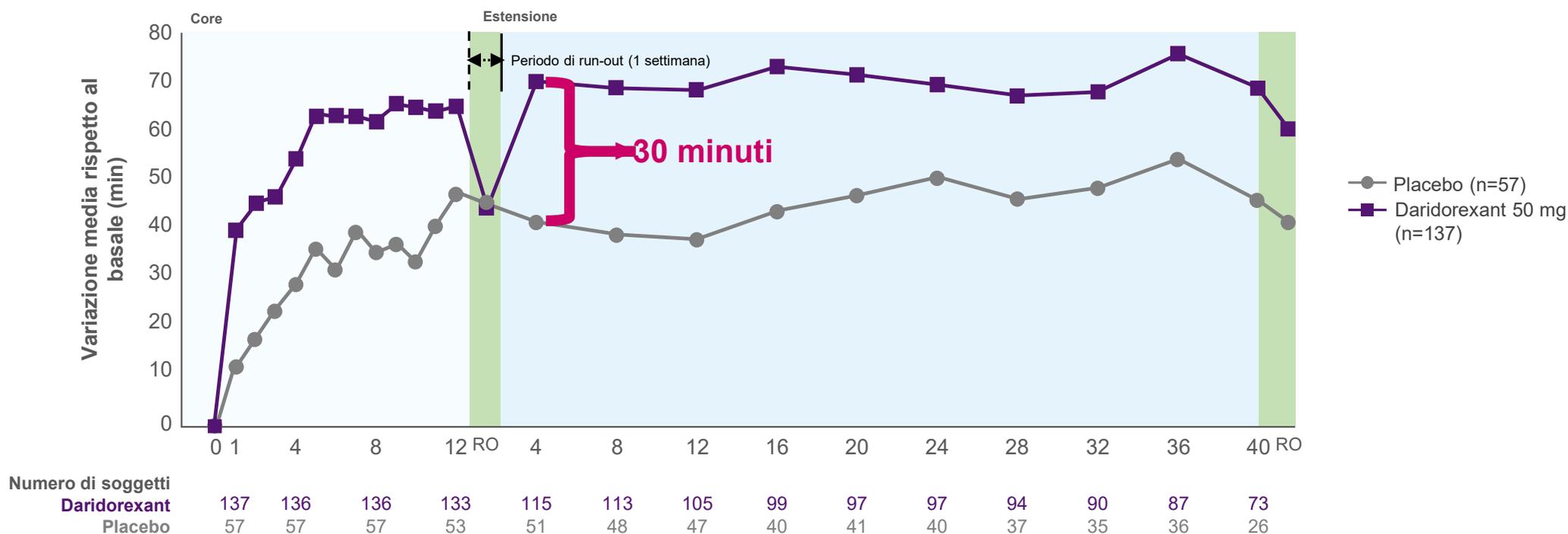


EODBT (End Of Double-Blind Treatment), fine del trattamento in doppio cieco; EOS (End Of Study), fine dello studio; EOT (End Of Treatment), fine del trattamento; PBO, placebo; V, visita in loco.

Kunz D, et al. *Sleep Med* 2022;100(Suppl 1):S130.

# I miglioramenti del trattamento con daridorexant sono stati mantenuti per 1 anno

Endpoint esplorativo del **Tempo totale di sonno soggettivo** alle settimane 12, 24 e 36: studio core di 12 settimane e studio di estensione di 40 settimane

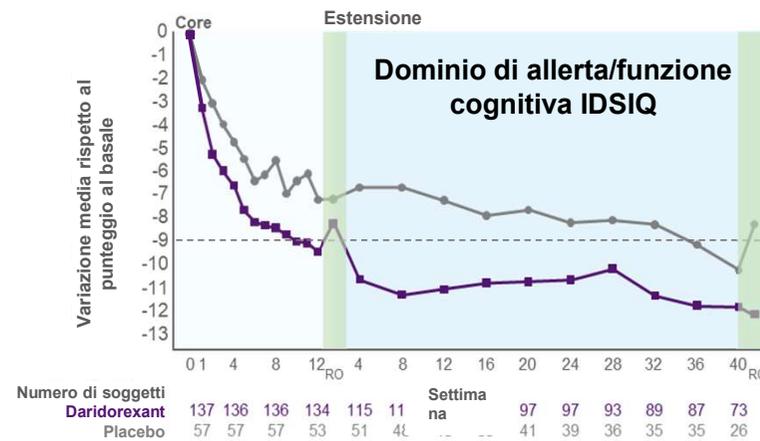
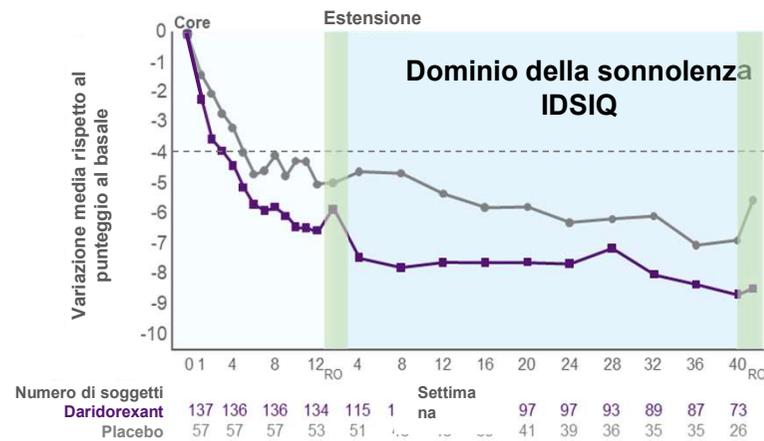
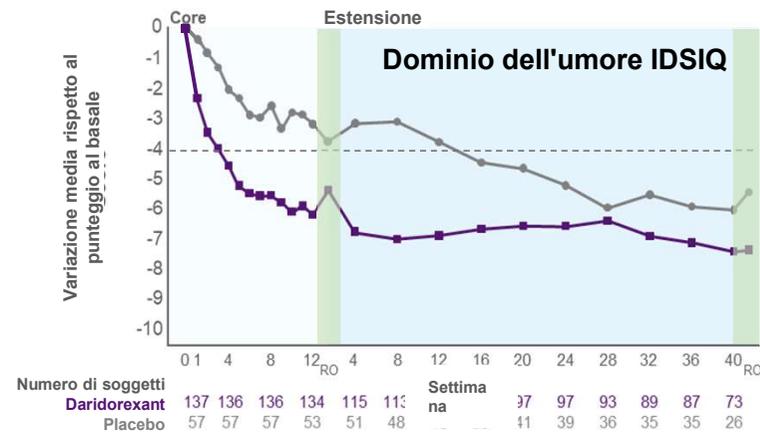
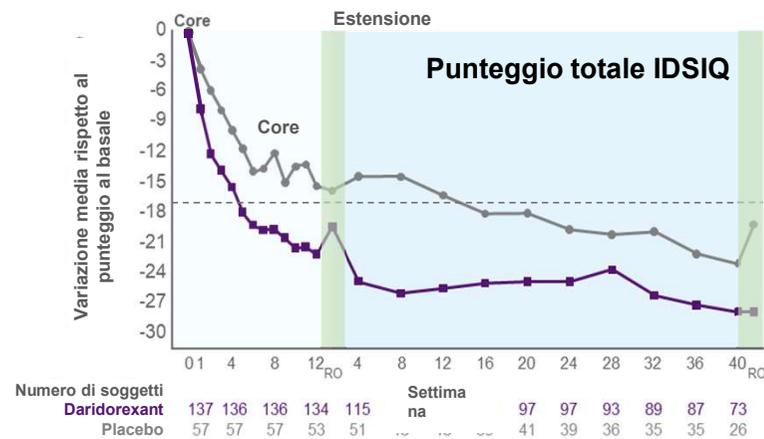


L'ombreggiatura grigia indica il periodo di run-out con entrambi i bracci che ricevono solo placebo.

NS, non significativo; RO, run-out.

Mignot E, et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125-39; Kunz D, et al. *Sleep Med* 2022;100(Suppl 1):S130.

# Il miglioramento dell'IDSIQ<sup>at</sup> è proseguito fino a 1 anno



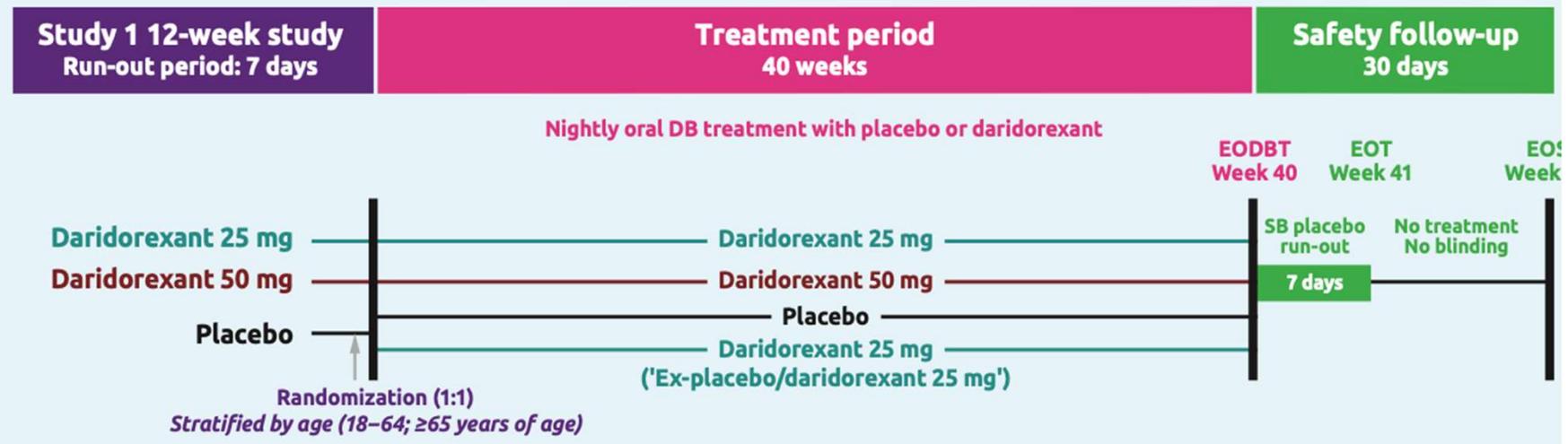
**Endpoint esplorativi alle settimane 12, 24 e 36**

- Placebo (n=57)
- Daridorexant 50 mg (n=137)
- Variazione clinicamente significativa

# Efficacy of long-term treatment with daridorexant in patients with insomnia disorder on sleep and daytime functioning: a post-hoc analysis

Yves Dauvilliers,<sup>1</sup> Heike Benes,<sup>2</sup> Diego García-Borreguero,<sup>3</sup> Dieter Kunz,<sup>4</sup> Giuseppe Plazzi,<sup>5,6</sup> Stephen Thein,<sup>7</sup> Preciosa Coloma,<sup>8</sup> Magdalene Rausch,<sup>8</sup> Mouna Sassi-Sayadi,<sup>8</sup> Dalma Seboek Kinter<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Montpellier, France; <sup>2</sup>Somni Bene Institut für Medizinische Forschung und Schlafmedizin Schwerin GmbH, Schwerin, Germany; <sup>3</sup>Sleep Research Institute, Madrid, Spain; <sup>4</sup>Clinic for Sleep- and Chronomedicine, St. Hedwig-Krankenhaus Berlin, Berlin, Germany; <sup>5</sup>IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna, Italy; <sup>6</sup>Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; <sup>7</sup>Pacific Research Network – an ERG Portfolio Company, San Diego, CA, USA; <sup>8</sup>Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Allschwil, Switzerland



- Key entry criteria to confirmation study**
- ✓ ≥18 years of age
  - ✓ Insomnia disorder (DSM-5)
  - ✓ ISI score ≥15
  - ✓ No other sleep disorder
  - ✗ History of sleep-related breathing disorder
  - ✗ History of suicidal ideation/attempt
  - ✗ Acute/unstable psychiatric conditions

- Sleep diary criteria**
- ≥3/7 consecutive nights:
- ✓ ≥30 min to fall asleep
  - ✓ Wake time during sleep ≥30 min
  - ✓ Total sleep time ≤6.5 h

- PSG criteria (two consecutive nights)**
- ✓ Mean LPS ≥20 min (neither night <15 min)
  - ✓ Mean WASO ≥30 min (neither night <20 min)
  - ✓ Mean TST <7 h
  - ✗ PLMAI ≥15/h
  - ✗ AHI ≥15/h

- Key entry criteria to extension study**
- ✓ Completion of 12-week DB treatment and placebo run-out period

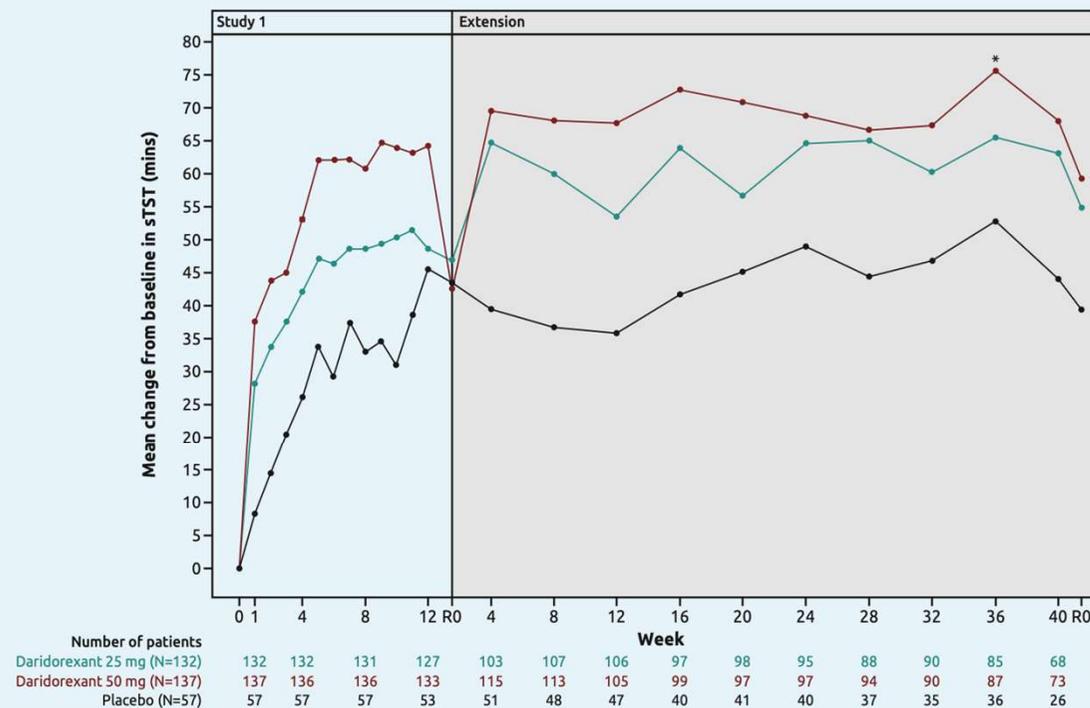
AHI, Apnea–Hypopnea Index; DB, double blind; EO(DB)T, end of (double-blind) treatment; EOS, end of study; h, hour; ISI, Insomnia Severity Index; LPS, latency to persistent sleep; min, minute; PLMAI, Periodic Limb Movement with Arousal Index; PSG, polysomnography; SB, single blind; TST, total sleep time; WASO, wake time after sleep onset.

## Efficacy of long-term treatment with daridorexant in patients with insomnia disorder on sleep and daytime functioning: a post-hoc analysis

Yves Dauvilliers,<sup>1</sup> Heike Benes,<sup>2</sup> Diego García-Borreguero,<sup>3</sup> Dieter Kunz,<sup>4</sup> Giuseppe Plazzi,<sup>5,6</sup> Stephen Thein,<sup>7</sup> Preciosa Coloma,<sup>8</sup> Magdalene Rausch,<sup>8</sup> Mouna Sassi-Sayadi,<sup>8</sup> Dalma Seboek Kinter<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Montpellier, France; <sup>2</sup>Somni Bene Institut für Medizinische Forschung und Schlafmedizin Schwerin GmbH, Schwerin, Germany; <sup>3</sup>Sleep Research Institute, Madrid, Spain; <sup>4</sup>Clinic for Sleep- and Chronomedicine, St. Hedwig-Krankenhaus Berlin, Berlin, Germany; <sup>5</sup>IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna, Italy; <sup>6</sup>Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; <sup>7</sup>Pacific Research Network – an ERG Portfolio Company, San Diego, CA, USA; <sup>8</sup>Idardia Pharmaceuticals Ltd, Allschwil, Switzerland

**Figure 3. Nighttime efficacy – change in sTST from baseline over time**



Baseline refers to the baseline of Study 1, before any randomized therapy. Left panel shows the change from baseline over time in the 12-week confirmatory study; right panel shows the change over time in the 40-week extension study.

RO, run-out.

\* $p < 0.05$ ; two-sided p-values shown are vs. placebo



## Efficacy of long-term treatment with daridorexant in patients with insomnia disorder on sleep and daytime functioning: a post-hoc analysis

Yves Dauvilliers,<sup>1</sup> Heike Benes,<sup>2</sup> Diego García-Borreguero,<sup>3</sup> Dieter Kunz,<sup>4</sup> Giuseppe Plazzi,<sup>5,6</sup> Stephen Thein,<sup>7</sup> Preciosa Coloma,<sup>8</sup> Magdalene Rausch,<sup>8</sup> Mouna Sassi-Sayadi,<sup>8</sup> Dalma Seboek Kinter<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Montpellier, France; <sup>2</sup>Somni Bene Institut für Medizinische Forschung und Schlafmedizin Schwerin GmbH, Schwerin, Germany;

<sup>3</sup>Sleep Research Institute, Madrid, Spain; <sup>4</sup>Clinic for Sleep- and Chronomedicine, St. Hedwig-Krankenhaus Berlin, Berlin, Germany; <sup>5</sup>IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna, Italy;

<sup>6</sup>Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; <sup>7</sup>Pacific Research Network – an ERG Portfolio Company,

<sup>8</sup>Novartis, Basel, Switzerland

### Safety

- Safety data were consistent with the 12-week study<sup>2</sup>
- No dose-dependent safety signals were observed with long-term treatment (**Table 2**)
- Incidence of AEs of special interest was low and not dose dependent
- No deaths
- All cases of accidental overdose were non-serious, mild, and asymptomatic
- Somnolence was reported in less than 3% of patients in the daridorexant groups; all events were as non-serious
- No evidence of rebound insomnia compared with placebo (**Figure 5**) or withdrawal (**Table 2**) was after abrupt treatment discontinuation

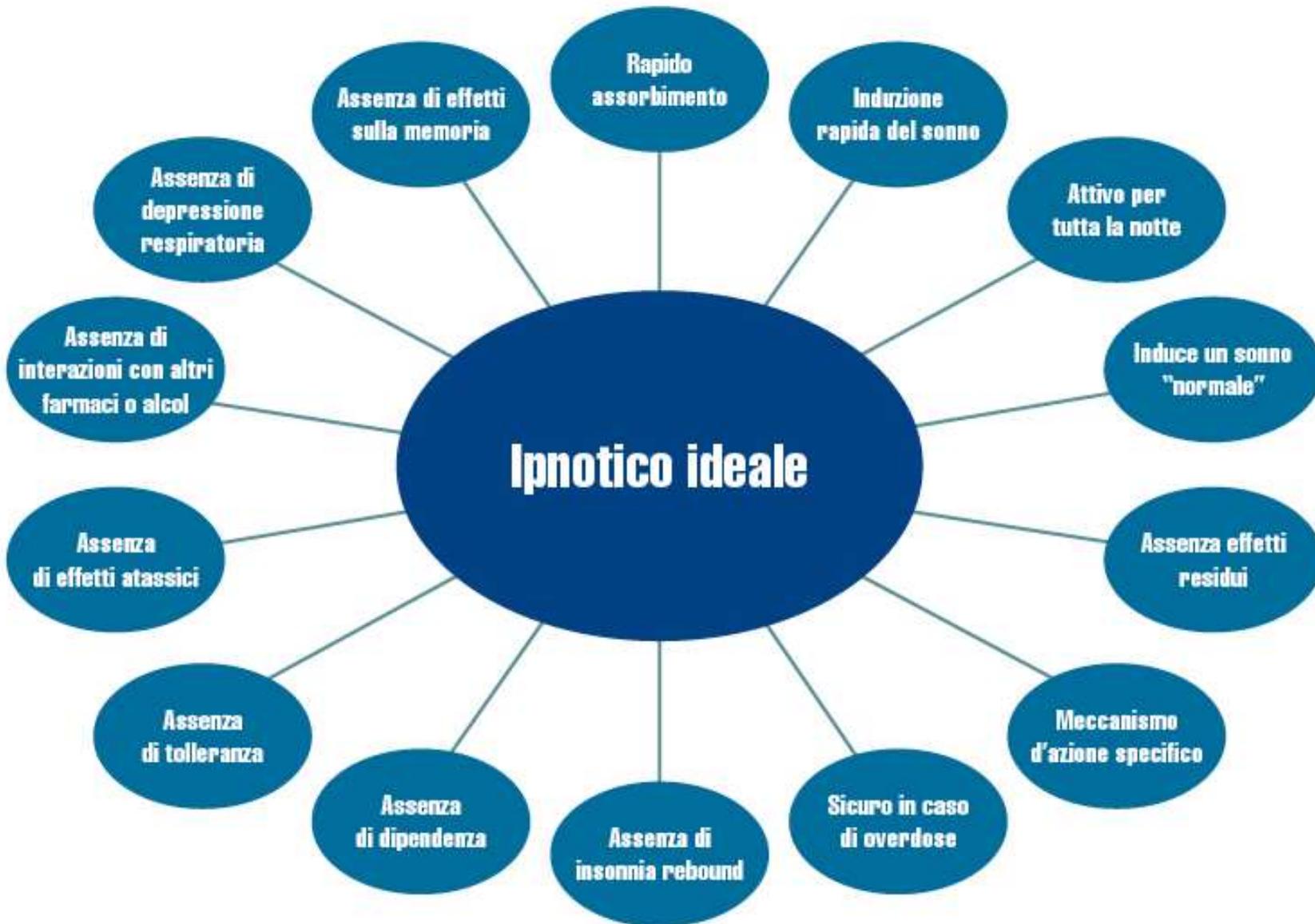
# Estensione del trattamento a lungo termine

(unpublished data)

- Gli aumenti del sTST e i miglioramenti dell'IDSIQ total score osservati nel trial di 12 settimane si sono mantenuti nello studio di estensione
- I miglioramenti sono stati sempre maggiori per la dose di 50 mg vs. 25 mg vs. placebo
- Miglioramento del sTST, ma non dell'IDSIQ total score nei pazienti che dal placebo nelle 12 settimane di studio sono passati a 25 mg nella fase di estensione
- I dati di safety della fase di estensione erano in linea con lo studio a 12 settimane
- L'incidenza di EA è stata bassa e non dose dipendente
- Nessun evento mortale
- Tutti i casi di overdose accidentale sono stati lievi e asintomatici
- La sonnolenza si è verificata nel 3 % dei pazienti trattati e sempre in maniera lieve
- Nessuna insonnia rebound a seguito di sospensione brusca

# L'ipnotico ideale

- Determina un addormentamento rapido, ma graduale
- Promuove un sonno «naturale» (qualitativamente e quantitativamente simile a quello fisiologico)
- Non causa effetti residui al risveglio (sedazione o confusione o rallentamento)
- Non è pericoloso in caso di sovradosaggio
- Non provoca interazioni con altri farmaci o induzione enzimatica
- Non determina assuefazione, tolleranza, dipendenza, abuso





# Riassunto

I dati clinici di daridorexant convalidano il modello di arousal per l'insonnia e quindi il sistema dell'orexina come bersaglio farmacologico per la gestione dell'insonnia

## Trattamento ideale per l'insonnia<sup>1</sup>



AE, evento avverso; CNS, sistema nervoso centrale; PD, farmacodinamica; PK, farmacocinetica. 1. Rosenberg R, et al. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021;17:2549-66; 2. Levenson JC, et al. *Chest* 2015;147:1179-92; 3. Nofzinger EA, et al. *Am J Psychiatry* 2004;161:2126-8; 4. Sateia MJ, et al. *J Clin Sleep Med* 2017;13:307-49; 5. Matheson E, Hainer BL. *Am Fam Physician* 2017;96:29-35; 6. Hudgens S, et al. *Patient* 2021;14:249-68; 7. Janto K, et al. *J Clin Sleep Med* 2018;14:1399-408; 8. Landolt H-P, Dijk D-J, eds. *Sleep-Wake Neurobiology and Pharmacology*. Basilea, Svizzera: Springer International Publishing; 2019; 9. Pillai V, et al. *Sleep* 2017;40:zsw044; 10. Wilson S, et al. *J Psychopharmacol* 2019;33:923-47.

# Riassunto

I dati clinici di daridorexant convalidano il modello di arousal per l'insonnia e quindi il sistema dell'orexina come bersaglio farmacologico per la gestione dell'insonnia

## Trattamento ideale per l'insonnia<sup>1</sup>



AE, evento avverso; CNS, sistema nervoso centrale; PD, farmacodinamica; PK, farmacocinetica. 1. Rosenberg R, et al. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021;17:2549-66; 2. Levenson JC, et al. *Chest* 2015;147:1179-92; 3. Nofzinger EA, et al. *Am J Psychiatry* 2004;161:2126-8; 4. Sateia MJ, et al. *J Clin Sleep Med* 2017;13:307-49; 5. Matheson E, Hainer BL. *Am Fam Physician* 2017;96:29-35; 6. Hudgens S, et al. *Patient* 2021;14:249-68; 7. Janto K, et al. *J Clin Sleep Med* 2018;14:1399-408; 8. Landolt H-P, Djik D-J, eds. *Sleep-Wake Neurobiology and Pharmacology*. Basilea, Svizzera: Springer International Publishing; 2019; 9. Pillai V, et al. *Sleep* 2017;40:zsw044; 10. Wilson S, et al. *J Psychopharmacol* 2019;33:923-47.

# Daridorexant

*Non è certo il farmaco ideale, ma:*

- Documentata efficacia
- Rispetto dell'architettura del sonno
- Ottima tollerabilità
- Non segni indicativi di potenziale abuso o dipendenza fisica.
- Non dà accumulo
- Scarse interazioni farmacologiche
- Sicuro nel paziente renale, mancano dati sull'epatico grave
- Mancano dati per gravidanza, allattamento e pediatria
- Il trattamento può essere interrotto senza una riduzione graduale della dose.
- Sono disponibili dati clinici di efficacia e di safety fino a 12 mesi di trattamento continuativo

*Attenzione, però:*

- Non è da usare «una tantum», ma a risultato ottenuto la durata del trattamento deve essere la più breve
- La prosecuzione del trattamento deve essere rivalutata entro 3 mesi e poi con cadenza periodica
- Non indurre eccessive aspettative in chi già usa sedativi

## Daridorexant

- In senso stretto non è un sonnifero, ma un regolatore dell'iperarousal
- La conferma, come sempre, verrà dalla pratica clinica
- Prima vera innovazione nel campo dell'insonnia dopo oltre 20 anni