

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Daridorexant (Erneute Bewertung nach Änderung der Anlage
III AM-RL: Schlafstörungen)

Vom 15. August 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	14
4.	Verfahrensablauf	14
5.	Beschluss	16
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	20
B.	Bewertungsverfahren.....	21
1.	Bewertungsgrundlagen	21
2.	Bewertungsentscheidung	21
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	21
2.2	Nutzenbewertung	21
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	22
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	23
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	27
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	28
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	28
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	30
5.1	Stellungnahme der Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH.....	30

5.2	Stellungnahme von Hr. Dr. Stefan Ries, NeuroCentrum Odenwald, 64711 Erbach.....	82
5.3	Stellungnahme von Dr. Dieter Kunz – Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)	87
5.4	Stellungnahme der Eisai GmbH	91
5.5	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	96
5.6	Stellungnahme der Dt. Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) e.V...103	
5.7	Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)	112
5.8	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN).....	118
5.9	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)	126
5.10	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	139
5.11	Stellungnahme der Arbeitsgruppe Wissenschaft der Bundesdirektorenkonferenz (BDK) e.V.	143
5.12	Stellungnahme der Schlafmedizin Berlin-Brandenburg (SMBB) e.V.	154
D.	Anlagen	160
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	160
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	178

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Arzneimittel Quviviq mit dem Wirkstoff Daridorexant wurde am 29. April 2022 in der Indikation Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, zugelassen. Am 15. November 2022 wurde Quviviq erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Gemäß Arzneimittel-Richtlinie Anlage III Nr. 32 (Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa [schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel] zur Behandlung von Schlafstörungen) war Daridorexant zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens für eine Kurzzeittherapie von bis zu vier Wochen erstattungsfähig. Im Beschluss zur Nutzenbewertung vom 12. Mai 2023 wurde Daridorexant dementsprechend mit einer maximalen Anwendungsdauer von vier Wochen bewertet.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 17. August 2023 über eine Änderung der Anlage III Nummer 32 der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen. Mit Inkrafttreten der Änderung am 11. November 2023 wurde das Arzneimittel Quviviq in der Indikation Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben (ohne Begrenzung der Anwendungsdauer), erstmals erstattungsfähig und unterfällt damit in analoger Anwendung der Regelung in 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 4 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) dem Geltungsbereich des § 35a Absatz 1 SGB V. Entsprechend wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, ein Dossier einzureichen. Die Angaben in Anlage XII zu Daridorexant in der Fassung des Beschlusses vom 12. Mai 2023 werden mit dem vorliegenden Beschluss aufgehoben.

Als maßgeblicher Zeitpunkt für die Einreichung eines Dossiers galt in analoger Anwendung der Regelung gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 3 der Verfahrensordnung (VerfO) und unter Berücksichtigung des Verfahrensablaufs der Änderung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie aufgrund des erstmaligen Verfahrens in dieser Fallgestaltung der 1. März 2024.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. Februar 2024 ein Dossier für den Wirkstoff Daridorexant zum Anwendungsgebiet Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juni 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Daridorexant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Daridorexant nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daridorexant (Quviviq) gemäß Fachinformation

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Quviviq wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.08.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Daridorexant:

Best Supportive Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder

Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zur Behandlung der Schlafstörungen sind neben Daridorexant Wirkstoffe aus den unterschiedlichen Wirkstoffklassen der Benzodiazepine (Lormetazepam, Flurazepam, Triazolam, Nitrazepam, Temazepam, Brotizolam, Flunitrazepam, Midazolam, Lorazepam, Oxazepam), Antihistaminika (Diphenhydramin, Doxylamin), sedierende Neuroleptika (Melperon, Pipamperon, Promethazin), Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten (Zopiclon, Zolpidem, Eszopiclon) sowie Clomethiazol, L-Tryptophan, Chloralhydrat oder Melatonin zugelassen. Die Zulassung dieser Wirkstoffe ist in der Regel auf eine kurzzeitige Anwendung und teilweise auf Schlafstörungen, die im Zusammenhang mit einer Begleiterkrankung auftreten, eingeschränkt.
- zu 2. Nichtorganische Schlafstörungen stellen gemäß § 27 der Psychotherapie-Richtlinie eine Indikation zur Anwendung von Psychotherapie dar.
- zu 3. Es liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung von Daridorexant nach § 35a SGB V vom 12. Mai 2023 vor, im Rahmen dessen ausschließlich ein Behandlungszeitraum von bis zu 4 Wochen betrachtet wurde. Durch den vorliegenden Beschluss werden die Angaben in Anlage XII zu Daridorexant in der Fassung des Beschlusses vom 12. Mai 2023 aufgehoben.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

In systematischen Übersichtsarbeiten werden Untersuchungen zu verschiedenen Wirkstoffen betrachtet, die jedoch aufgrund der Zulassung mit in der Regel nur kurzzeitiger Anwendung oder bei Begleiterkrankungen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen. Insgesamt ist daher festzustellen, dass keine aussagekräftige Evidenz für die Langzeittherapie von Schlafstörungen vorliegt. Zudem sind entsprechende Zulassungseinschränkungen der oben genannten Wirkstoffe zu berücksichtigen. Daher kommt der G-BA zu dem Ergebnis, für das vorliegende Anwendungsgebiet der Langzeittherapie von Schlafstörungen Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Im Verlauf der Langzeittherapie kann zudem für die Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten angezeigt sein.

Darüber hinaus liegt Evidenz für die Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I) vor. Die Äußerungen der Fachgesellschaften stützen die Empfehlungen zur Durchführung einer KVT-I. Gemäß der Arzneimittel-Richtlinie ist vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nichtmedikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daridorexant wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Studien 301 und 303 vor.

Bei der Studie 301 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie, in der Daridorexant gegenüber Placebo bei Erwachsenen mit einer chronischen Schlafstörung von mindestens moderater Schwere sowie unzureichender Schlafquantität verglichen wurde.

Nach einem höchstens einmonatigen Screening einschließlich einer bis zu 24-tägigen Placebo-Run-In-Phase schloss sich eine 12-wöchige doppelblinde Behandlungsphase an, gefolgt von einer einwöchigen Placebo-Run-Out-Phase und einer 23-tägigen Nachbeobachtung.

Während der Behandlungsphase erhielten 930 eingeschlossene Patientinnen und Patienten gemäß einer 1:1:1-Randomisierung entweder Daridorexant 25 mg oder 50 mg oder Placebo.

Die Studie 303 ist eine Extensionsstudie der Studie 301 und umfasst eine 40-wöchige doppelblinde Behandlungsphase, gefolgt von einer Placebo-Run-Out-Phase sowie einer 23-tägigen Nachbeobachtung. Alle Patientinnen und Patienten, die die doppelblinde Studienphase sowie die einfach verblindete Placebo-Run-Out-Phase der Studie 301 abgeschlossen haben, konnten an der Studie 303 teilnehmen.

In die Verlängerungsstudie 303 wurden 137 Patientinnen und Patienten des Daridorexant 50 mg-Armes sowie 57 Patientinnen und Patienten des Placebo-Armes der Studie 301 aufgenommen, die die jeweils im Rahmen der Studie 301 erhaltene Therapie mit Daridorexant 50 mg bzw. Placebo fortführten.

Für die Bewertung des Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen heran, die die Studien 301 und 303 als durchgängige Studie mit einer additiven Behandlungsdauer von 52 Wochen betrachten und Daridorexant mit Placebo vergleichen.

Dieses Vorgehen ist aus methodischen Gründen nicht sachgerecht. Durch den hohen Anteil von Abbrechern nach dem Abschluss der 12-wöchigen Behandlungsphase der Studie 301 ist das Intention-To-Treat-(ITT)-Prinzip beim Übergang der Studienteilnehmenden in die Studie 303 in dem Maße verletzt, dass nicht von rein zufallsbasierten Abbrüchen ausgegangen werden kann:

Von 310 dem Daridorexant 50 mg-Arm der Studie 301 zugeteilten Patientinnen und Patienten gingen nur 137 Patientinnen und Patienten (44,2 %) in die Extensionsstudie 303 über; in den Placeboarm der Studie 303 wurden lediglich 57 der initial 310 dem Placeboarm der Studie 301 zugeteilten Patientinnen und Patienten (18,4 %) aufgenommen. Angaben zu den Gründen, warum ein Großteil der Patientinnen und Patienten der Studie 301 nicht in die Studie 303 übergegangen ist, liegen nicht vor.

Folglich sind die gemeinsamen Auswertungen der Studien 301 und 303 über eine additive Studiendauer von 52 Wochen nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Daridorexant geeignet.

Darüber hinaus wird eine Studiendauer von 12 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung als nicht ausreichend erachtet, sodass die Ergebnisse der Studie 301 allein für die vorliegende Bewertung ebenfalls keine Berücksichtigung finden.

Insgesamt liegen somit für die Nutzenbewertung von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, keine geeigneten Daten vor.

Der Zusatznutzen von Daridorexant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Daridorexant nach Anpassung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie (Ausnahmetatbestand für Daridorexant).

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Quviviq wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.

Für Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, wird Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Bewertung des Zusatznutzens Auswertungen vor, die die Studie 301 und die Verlängerungsstudie 303 als durchgängige Studie mit einer additiven Behandlungsdauer von 52 Wochen betrachten und Daridorexant mit Placebo vergleichen.

Aufgrund des hohen Anteils von Abbrüchen vor dem Übergang in die Verlängerungsstudie 303 ist das Intention-To-Treat-Prinzip in den vorgelegten Auswertungen nicht erfüllt. Darüber hinaus wird die vergleichende Studiendauer von 12 Wochen der Studie 301 alleine als nicht ausreichend im vorliegenden Anwendungsgebiet erachtet.

In der Gesamtschau liegen daher keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung von Daridorexant vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Daridorexant für Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier zugrunde gelegt.

Diese basieren u.a. auf der Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Insomnie anhand von Daten eines Gesundheitsreports der Barmer mit dem Schwerpunktthema Schlafstörungen² und einer Hochrechnung auf das Jahr 2024 anhand von Daten eines Gesundheitsreportes der DAK Gesundheit³.

Bei dieser Herangehensweise ergeben sich Unsicherheiten durch die fehlende Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit einer nicht-medikamentösen Vortherapie und den der Berechnung der Prävalenz zugrunde gelegten Definitionskriterien für Insomnie. Insgesamt sind die Angaben daher mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Quvivig (Wirkstoff: Daridorexant) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Juli 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/quvivig-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2024).

Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen

2 Grobe TG, Steinmann S, Gerr J. Gesundheitsreport 2019. Schlafstörungen. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse – Band 17. BARMER; 2019

3 Marschall J, Hildebrandt S, Sydow H, Nolting H. Gesundheitsreport 2017 - Analyse der Arbeitsunfähigkeitsdaten. Update: Schlafstörungen [online], 2017

Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daridorexant	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care				
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daridorexant	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	365,0	365,0 x 50 mg
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best Supportive Care					
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke

ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daridorexant 50 mg	30 FTA	97,93 €	2,00 €	4,80 €	91,13 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte

der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten

Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt

worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Daridorexant (Quviviq); Quviviq 25mg/50mg Filmtabletten; Stand: April 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Oktober 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. Februar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 3 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daridorexant beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. März 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung

des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Daridorexant beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Mai 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juni 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juni 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juli 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. August 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. August 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

A. Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Juli 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juli 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Juli 2024 31. Juli 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. August 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) V

Daridorexant (Erneute Bewertung nach Änderung der Anlage III AM-RL: Schlafstörungen)

Vom 15. August 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. August 2024 (BAnz AT 06.09.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Daridorexant in der Fassung des Beschlusses vom 12. Mai 2023 (BAnz AT 19.06.2023 B4), zuletzt geändert am 21. Dezember 2023 (BAnz AT 31.01.2024 B3), werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Daridorexant wie folgt ergänzt:

Daridorexant

Beschluss vom: 15. August 2024
In Kraft getreten am: 15. August 2024
BAnz AT 19.09.2024 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. April 2022):

Quviviq wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. August 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best Supportive Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daridorexant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben

ca. 8 300 – 218 500 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Quvivig (Wirkstoff: Daridorexant) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Juli 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/quvivig-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daridorexant	1 108,75 €
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 19.09.2024 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Februar 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Daridorexant eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Juni 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daridorexant (Erneute Bewertung nach Änderung der Anlage III AM-RL: Schlafstörungen) - 1



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daridorexant (Erneute Bewertung nach Änderung der Anlage III AM-RL: Schlafstörungen)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Daridorexant
- **Handelsname:** Quviviq
- **Therapeutisches Gebiet:** Schlafstörungen (Psychische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.06.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.06.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 4 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1047)

Modul 1

(PDF 413,81 kB)

Modul 2

(PDF 777,67 kB)

Modul 3

(PDF 2,13 MB)

Modul 4

(PDF 4,57 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 5,32 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,15 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1060/>

03.06.2024 - Seite 1 von 4

Quviviq wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Hinweis: Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: Oktober 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.06.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 665,87 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 244,18 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.06.2024
 - Mündliche Anhörung: 08.07.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.07.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.06.2024** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Daridorexant - 2024-03-01-D-1047*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.07.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.07.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daridorexant (Erneute Bewertung nach Änderung der Anlage III AM-RL: Schlafstörungen) - 1

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.11.2022 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed** ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. Juli 2024 um 13:29 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Daridorexant**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH	24.06.2024
Hr. Dr. Stefan Ries, NeuroCentrum Odenwald, 64711 Erbach	18.06.2024
Hr. PD Dr. Dieter Kunz, Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM) e.V.	18.06.2024
Eisai GmbH	20.06.2024
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	20.06.2024
Dt. Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) e.V.	24.06.2024
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)	24.06.2024
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	24.06.2024
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)	24.06.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.06.2024
Arbeitsgruppe Wissenschaft der Bundesdirektorenkonferenz (BDK) e.V.: Prof. Dr. H.-J. Assion, LWL-Klinik Dortmund; Prof. Dr. J. Kuhn, Alexianer-Krankenhaus Köln; Prof. Dr. T. Messer, Danuvius Klinik Ingolstadt; Prof. Dr. P. Zwanzger, kbo-Inn-Salzach-Klinikum	24.06.2024
Schlafmedizin Berlin-Brandenburg (SMBB) e.V.	26.06.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH						
Fr. Dr. Kleylein-Sohn	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Goertz	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Wegener	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Löchle	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
NeuroCentrum Odenwald						
Hr. Dr. Ries	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM) e.V.						
Hr. PD Dr. Kunz	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Eisai GmbH						

Fr. Dr. Schneider	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Mehlig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Fr. Zalesiak	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Völkel	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
Dt. Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) e.V.						
Hr. Prof. Dr. Schöbel	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)						
Hr. Prof. Dr. Winter	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)						
Hr. Prof. Dr. Hajak	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arbeitsgruppe Wissenschaft der Bundesdirektorenkonferenz (BDK) e.V.						
Hr. Prof. Dr. Kuhn	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Schlafmedizin Berlin-Brandenburg (SMBB) e.V.						
Hr. Dr. Blau	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Datum	24.06.2024
Stellungnahme zu	Daridorexant/QUVIVIQ®
Stellungnahme von	<i>Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>In der Chronischen Insomnie besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf an neuen wirksamen Behandlungsoptionen. Bisherige, für die Insomnie zugelassene Substanzen, namentlich Benzodiazepine und Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten, sogenannte Z-Substanzen, haben ein erhöhtes Abhängigkeitspotenzial. Deshalb ist nach Nummer 32, Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie die Verordnung von schlafanstoßenden, schlaffördernden Mitteln in Deutschland generell auf vier Wochen beschränkt.</p> <p>Mit dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 17. August 2023 – veröffentlicht im Bundesanzeiger am 10. November 2023 und in Kraft getreten am 11. November 2023 – wurde die Behandlung mit Daridorexant von der allgemeinen Verordnungseinschränkung von Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa explizit ausgenommen, da es in klinischen Studien keine Anzeichen gab, die auf eine körperliche Abhängigkeit nach dem Absetzen der Behandlung hinweisen und die Anwendung von Daridorexant entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet nicht auf eine kurzzeitige Behandlung beschränkt ist (1, 2). Somit steht mit Daridorexant als erstem und einzigem Medikament einer neuen Wirkstoffklasse – den dualen Orexin-Rezeptor-Antagonisten (DORA) – nun erstmals eine medikamentöse Behandlungsoption zur Verfügung, deren Anwendung bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnie nicht auf eine kurzzeitige Behandlung beschränkt ist.</p> <p>Entsprechend wird in dem durch Idorsia vorgelegten Dossier zur Nutzenbewertung der patientenrelevante Nutzen und Zusatznutzen von Darido-</p>	<p>Siehe Verordnungseinschränkung nach AM-RL Anlage III; Nr. 32 und Nr. 45.</p> <p>Das im vorliegenden Verfahren zu bewertende Anwendungsgebiet lautet: Quiviviq wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rexant im gesamten zugelassenen Anwendungsgebiet (Chronische Insomnie) ohne Einschränkung der Anwendungsdauer abgeleitet.</p> <p>Der Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg wird anhand der randomisierten kontrollierten Phase III-Studie ID-078A301 (nachfolgend Studie 301 genannt) und ihrer langfristigen Extensionsstudie ID-078A303 (nachfolgend Studie 303 genannt) abgeleitet. Die Basis hierfür ist der direkte Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen. Nach der Randomisierung in der Studie 301 wurde kontinuierlich unter Beibehaltung der doppelten Verblindung für eine Gesamtdauer von bis zu 52 Wochen behandelt. In der Gesamtschau zeigen die im Dossier vorgelegten Analysen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber Best-Supportive-Care bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnie (Gesamtes Anwendungsgebiet) (3).</p> <p>Insgesamt erweist sich Daridorexant im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives und sicheres Arzneimittel. Hervorzuheben ist insbesondere die Konsistenz der Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit von Daridorexant. In allen im Folgenden aufgeführten als patientenrelevant erachteten Endpunkten der Kategorie Morbidität zeigt Daridorexant hinsichtlich der klinisch zu beobachtenden Unterschiede einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Best-Supportive-Care, für den in allen Fällen die Relevanz der Effekte auch durch die Größe der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) bestätigt werden kann:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Endpunkte (Polysomnographie) <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Wake After Sleep Onset, WASO) 	<p>Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Studien 301 und 303 vor.</p> <p>Bei der Studie 301 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie, in der Daridorexant gegenüber Placebo bei Erwachsenen mit einer chronischen Schlafstörung von mindestens moderater Schwere sowie unzureichender Schlafquantität verglichen wurde.</p> <p>Die Studie 303 ist eine Extensionsstudie der Studie 301 und umfasst eine 40-wöchige doppelblinde Behandlungsphase, gefolgt von einer Placebo-Run-Out-Phase sowie einer 23-tägigen Nachbeobachtung. Alle Patientinnen und Patienten, die die doppelblinde Studienphase sowie die einfach verblindete Placebo-Run-Out-Phase der Studie 301 abgeschlossen haben, konnten an der Studie 303 teilnehmen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen heran, die die Studien 301 und 303 als durchgängige Studie mit einer additiven Behandlungsdauer von 52 Wochen betrachten und Daridorexant mit Placebo vergleichen. Dieses Vorgehen ist aus methodischen Gründen nicht sachgerecht.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> ○ Einschlaf latenz (Latency to Persistent Sleep, LPS) ● Patientenberichtete Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> ○ Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST) ○ Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Fragebogens zur Tagesaktivität bei Insomnie (Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire, IDSIQ)-Gesamtwerts sowie den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit ○ Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des diagnostischen Instruments Insomnia Severity Index (ISI) ○ Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des standardisierten validierten Schlaftagebuchs (Sleep Diary Questionnaire, SDQ) – Visuelle Analogskalen (VAS) <ul style="list-style-type: none"> – Schlaftiefe (VASDEPTH) – Schlafqualität (VASQUAL) – Wachheit am Tag (VASDAY) – Tagesaktivität (VASFUNC) ○ Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zum Schweregrad und der Veränderung ihrer Symptome in der Nacht <ul style="list-style-type: none"> – Patient Global Impression of Severity (PGI-S) – Patient Global Impression of Change (PGI-C) ○ Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zum Schweregrad ihrer Symptome am Tag 	<p>Die gemeinsamen Auswertungen der Studien 301 und 303 über eine additive Studiendauer von 52 Wochen sind nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Daridorexant geeignet.</p> <p>Insgesamt liegen für die Nutzenbewertung von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, keine geeigneten Daten vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> - Patient Global Assessment of Disease Severity (PGA-S) - Patient Global Impression of Change (PGI-C) <p>Dabei zeigen die Vorteile für die Behandlung sowohl bei Nacht- als auch Tagessymptomen, dass Daridorexant die unterschiedlichen Belastungen, die mit einer Chronischen Insomnie sowohl in der Nacht als auch am Tag einhergehen, nachweislich reduziert. Die Betroffenen im vorliegenden Anwendungsgebiet leiden unter Schlafstörungen, deren Symptome eine beträchtliche Auswirkung auf ihre Tagesaktivität haben (4). Mithilfe von Daridorexant wird nicht nur das Einschlafen und Durchschlafen sowie die gesamte Schlafdauer der Betroffenen deutlich verbessert. Es zeigt sich unter der Behandlung mit Daridorexant insbesondere auch eine deutliche Verbesserung der Tagesaktivität der Betroffenen im Sinne des „Day-time Functioning“, also des Antriebs- bzw. energetischen Niveaus, sowie ihrer Wachheit am Tag. Die Betroffenen verfügen unter einer Behandlung mit Daridorexant tagsüber nachweislich über eine erhöhte Aufmerksamkeit und verbesserte Stimmung. Somit wird bei den Betroffenen die spürbare und schwerwiegende Belastung im Alltag, die eine direkte Folge der Chronischen Insomnie darstellt, deutlich abgeschwächt.</p> <p>Die beschriebene Überlegenheit hinsichtlich der Wirksamkeit von Daridorexant im Vergleich zu Best-Supportive-Care geht einher mit einem Sicherheitsprofil, das mit dem von Best-Supportive-Care vergleichbar ist. Dabei ist insbesondere hervorzuheben, dass Daridorexant keinen Residualeffekt am nächsten Morgen, keinen Rebound-Effekt und keinerlei Abhängigkeitssignale während der Behandlung und der Nachbeobachtungszeit von bis zu 30 Tagen zeigt.</p> <p>Mit Daridorexant steht somit eine wirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption für Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie) zur Ver-</p>	<p>Insgesamt liegen somit für die Nutzenbewertung von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Der Zusatznutzen von Daridorexant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fügung, deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Als erste bedarfsgerechte Therapie der Chronischen Insomnie kann die patientenrelevante Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Daridorexant bis zu 52 Wochen nachgewiesen werden. Da die Anwendungsdauer nicht beschränkt ist, schließt Daridorexant damit eine Therapielücke, die zuvor aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit der Psychotherapie (als konventionelle kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie [KVT-I] in Einzel- oder Gruppentherapie) und des Fehlens einer medikamentösen Therapieoption mit regulärer Zulassung ohne Beschränkung der Anwendungsdauer bestand.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung zu Daridorexant im vorliegenden Anwendungsgebiet zieht das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die durch Idorsia im Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten Daten jedoch nicht heran (5). Als Gründe führt das IQWiG die folgenden an:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Patientenpopulation der Studie 301 (und der Extensionsstudie 303) entspricht nicht der Fragestellung. • Die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie 301 (und der Extensionsstudie 303) ist nicht umgesetzt. • Die Studiendauer der Studie 301 ist mit 12 Wochen zu kurz und das Intention-to-treat-Prinzip in dem Maße verletzt, dass die Daten der Extensionsstudie 303 nicht herangezogen werden können. <p>Es ist die Position von Idorsia, dass die im Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten Daten der Studien 301 und 303 zur Bewertung des Zusatz-</p>	<p>beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, ist somit nicht belegt.</p> <p>Durch den hohen Anteil von Abbrechern nach dem Abschluss der 12-wöchigen Behandlungsphase der Studie 301 ist das Intention-To-Treat-(ITT)-Prinzip beim Übergang der Studienteilnehmenden in die Studie 303 in einem Maße verletzt, dass nicht von rein zufallsbasierten Abbrüchen ausgegangen werden kann: Von 310 dem Daridorexant 50 mg-Arm der Studie 301 zugeteilten Patientinnen und Patienten gingen nur 137 Patientinnen und Patienten (44,2 %) in die Extensionsstudie 303 über; in den Placeboarm der Studie 303 wurden lediglich 57 der initial 310 dem Placeboarm der Studie 301 zugeteilten Patientinnen und Patienten (18,4 %) aufgenommen. Angaben zu den Gründen, warum ein Großteil der Patientinnen und Patienten der Studie 301 nicht in die Studie 303 übergegangen ist, liegen nicht vor. Folglich sind die gemeinsamen Auswertungen der Studien 301 und 303 über eine additive Studiendauer von 52 Wochen nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Daridorexant geeignet. Darüber hinaus wird eine Studiendauer von 12 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung als nicht ausreichend erachtet, sodass die</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nutzens von Daridorexant geeignet sind. Im Folgenden bezieht Idorsia zu den spezifischen Anmerkungen des IQWiG Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die Patientenpopulation der Studie 301 (und Extensionsstudie 303) entspricht der Fragestellung2. Die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie 301 (und der Extensionsstudie 303) ist adäquat umgesetzt3. A) Die Betrachtung der Studien 301 und 303 als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen verletzt nicht das Intention-to-treat-Prinzip B) Zweckmäßigkeit der vorgelegten Studien Zu weiteren Anmerkungen des IQWiG:4. A) Ausschluss von Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn in der Placebo-behandelten Run-in-Phase B) Baseline unter einfach verblindeter Placebobehandlung	<p>Ergebnisse der Studie 301 allein für die vorliegende Bewertung ebenfalls keine Berücksichtigung finden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. I.10 Z. 7-12</p> <p>S. I.10 Z. 14-22</p>	<p>1. Die Patientenpopulation der Studie 301 (und Extensionsstudie 303) entspricht der Fragestellung</p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>„Gemäß G-BA wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und die Patientin bzw. der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte. [...]“</p> <p>Nur 2 Patientinnen und Patienten erhielten zu Studienbeginn in den potenziell relevanten Studienarmen (50 mg Daridorexant bzw. Placebo) eine KVT. Knapp 90% der Patientinnen und Patienten gaben an, dass sie nicht wussten, dass eine KVT existiert bzw. dass ihnen eine KVT nie angeboten wurde [...]. Insgesamt entsprechen damit ca. 90% der Patientinnen und Patienten der Studie 301 nicht der vorliegenden Fragestellung, da sie nie ein Angebot für eine KVT erhalten haben.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Studienpopulation der Studie 301 (und Extensionsstudie 303) ist für die vorliegende Fragestellung – d. h. die Bewertung des</p>	

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzens von Daridorexant im Vergleich zu Best-Supportive-Care bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnie – relevant, da</p> <ul style="list-style-type: none"> a) die Studienpopulation dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Daridorexant entspricht und b) der Anteil der Studienteilnehmenden, die eine KVT-I erhalten haben, repräsentativ für die Versorgungssituation der Chronischen Insomnie in Deutschland ist. <p>Ad a): Das zugelassene Anwendungsgebiet von Daridorexant sieht keine Einschränkung auf Betroffene, die zuvor eine KVT-I erhalten haben oder für diese nicht geeignet sind, vor. Eine solche Beschränkung des Bewertungsgegenstandes seitens des IQWiG bzw. G-BA ist durch Rechtsnormen nicht vorgesehen. So hat das Bundessozialgericht (BSG) entschieden, dass das pharmazeutische Unternehmen im zugelassenen Anwendungsgebiet den Bewertungsgegenstand definiert. Eine Beschneidung des seitens des pharmazeutischen Unternehmens zur Bewertung gestellten Bewertungsgegenstandes ist deshalb aus Sicht von Idorsia nicht zulässig:</p> <p>„Dem entsprechend obliegt es allein der Entscheidung des pharmazeutischen Unternehmers und nicht der Einschätzung des G-BA, ob ein Zusatznutzen eines neuen Wirkstoffs für alle zugelassenen Anwendungsgebiete oder beschränkt für einzelne Patientengruppen festgestellt werden soll.“ (6)</p> <p>Eine Beschränkung des Bewertungsgegenstands lässt sich vorliegend auch nicht mit allgemeinen Erwägungen zum Qualitäts- oder</p>	<p>Die gemeinsamen Auswertungen der Studien 301 und 303 über eine additive Studiendauer von 52 Wochen sind nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Daridorexant geeignet.</p> <p>Darüber hinaus wird eine Studiendauer von 12 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung als nicht ausreichend erachtet, sodass die Ergebnisse der Studie 301 allein für die vorliegende Bewertung ebenfalls keine Berücksichtigung finden.</p> <p>Insgesamt liegen somit für die Nutzenbewertung von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Das im vorliegenden Verfahren zu bewertende Anwendungsgebiet entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet und lautet: Quviviq wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wirtschaftlichkeitsgebot begründen. Das Bestehen eines solchen Vorrangs kann Ergebnis, nicht aber Prämisse einer Nutzenbewertung sein. Allgemeine Wertungen zur Wirtschaftlichkeit oder zum medizinischen Standard im zugelassenen Anwendungsgebiet, die sich nicht in einem expliziten Verordnungs Ausschluss widerspiegeln, sind bei der Fassung des der Nutzenbewertung unterliegenden Anwendungsgebiets nicht zulässig. Vielmehr erstreckt sich die Nutzenbewertung auf alle Patientengruppen, die dem zugelassenen Anwendungsgebiet unterfallen und für die eine grundsätzliche Erstattungsfähigkeit besteht. Ob die Verordnungen im Einzelfall dem Qualitäts- und Wirtschaftlichkeitsgebot genügen, ist nicht Gegenstand der der Nutzenbewertung vorgelagerten Frage nach dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.</p> <p>Ad b): Zwar stellt die KVT-I gemäß den Empfehlungen der Leitlinie der European Sleep Research Society (ESRS) sowie der in Überarbeitung befindlichen S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) die erste Therapieoption bei Chronischer Insomnie dar (7, 8), dies entspricht jedoch nicht der Versorgungsrealität in Deutschland. Ein wesentlicher Grund dafür ist, dass die konventionelle KVT-I nicht flächendeckend in hinreichendem Maße im klinischen Alltag zur Verfügung steht. Die mangelnde Verfügbarkeit der KVT-I war bereits Gegenstand umfangreicher Diskussionen im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Erstbewertung von Daridorexant (Anwendung bis zu 4 Wochen). So wurde seitens der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nerven-</p>	<p>Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, liegen insgesamt keine geeigneten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>heilkunde (DGPPN) angeführt, dass „Die Möglichkeit, [...] an eine schlafspezifische KVT zu kommen, [...] bei etwa 11 Prozent und darunter [liegt].“ Auch seitens der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) wurde bestätigt, „dass die KVT-I in der Form, wie sie angedacht ist, in Deutschland wirklich nicht verfügbar ist und das nicht der Versorgungsrealität entspricht, dass Patientinnen und Patienten diese in Anspruch nehmen können [...].“ (9)</p> <p>In Übereinstimmung mit den Fachgesellschaften bestätigte der G-BA in seinem Beschluss zur Nutzenbewertung von Daridorexant (Anwendung bis zu 4 Wochen), „dass nur ca. 11% der betroffenen Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer KVT-I behandelt werden“ und entschied, die Studie 201 für die Nutzenbewertung heranzuziehen, auch weil die Gegebenheiten hinsichtlich der Verfügbarkeit einer KVT-I für die beiden relevanten Studienarme gleichermaßen bestanden (10).</p> <p>Im Zuge der Bestimmung der zVT für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren von Daridorexant wurden die Fachgesellschaften (DGSM, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin [DEGAM], DGPPN und Deutsche Gesellschaft für Neurologie [DGN]) erneut zum Behandlungsstandard der chronischen Insomnie in Deutschland befragt und kamen zu einer ähnlichen Einschätzung. Zwar sei die KVTI aus Sicht der Fachgesellschaften „eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet [...]. Expertenschätzungen und</p>	<p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Langzeittherapie von Schlafstörungen wird Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Verlauf der Langzeittherapie kann zudem für die Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten angezeigt sein. Darüber hinaus liegt Evidenz für die Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I) vor.</p> <p>Die Äußerungen der Fachgesellschaften stützen die Empfehlungen zur Durchführung einer KVT-I. Gemäß der Arzneimittel-Richtlinie ist vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nichtmedikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankenkassendaten legen allerdings nahe, dass in Deutschland nur ein sehr kleiner Anteil (vermutlich weniger als 1%) aller erwachsenen Patienten mit Insomnie mit der KVT-I behandelt wird [...].“ Als Grund nennen die Fachgesellschaften, „dass es zu wenige Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten gibt, die spezifisch in der KVT-I ausgebildet sind.“ Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass es derzeit keine einheitlichen Manuale für die Durchführung der KVT-I in Deutschland gibt, sodass die Behandlung, obwohl sie im Allgemeinen wirksam ist, hinsichtlich des Inhalts und der Dauer stark variiert (8, 11). Entsprechend weist auch die spezifische Weiterbildung der Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten Unterschiede auf. Neben der konventionellen KVT-I verweisen die Fachgesellschaften auf digitalisierte Anwendungsformen der KVT-I, welche als ‚Stepped Care‘-Modelle in die Versorgung integriert werden können. In diesem Zusammenhang wird „[d]ie Evidenz zur grundsätzlichen Empfehlung digitaler Insomnietherapien in der ersten Versorgungsstufe [als] [...] vielversprechend, für Deutschland aber praktisch noch nicht umsetzbar“ bewertet (12). Solange die konventionelle KVT-I nicht in hinreichendem Maße verfügbar bzw. die digitalisierte Anwendung der KVT-I nicht im Versorgungsalltag integriert ist, ist aus Sicht von Idorsia die Vorbehandlung eines Großteils der Studienteilnehmenden mit einer KVT-I nicht realistisch und entspricht nicht der Versorgungsrealität in Deutschland.</p> <p>Mit 47,7% waren knapp die Hälfte der insgesamt 930 Teilnehmenden der Studie 301 aus deutschen Studienzentren, weshalb die im Rahmen der Studie erfassten Angaben zur Vorbehandlung mit einer</p>	<p>Gemäß der Arzneimittel-Richtlinie ist vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nichtmedikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>KVT-I Rückschlüsse auf die Versorgungssituation in Deutschland zu lassen. 3 Teilnehmende der Studie 301 (jeweils 1 Teilnehmende(r) in den Studienarmen Daridorexant 50 mg, Daridorexant 25 mg und Best-Supportive-Care) erhielten zu Studienbeginn eine KVT-I. Die Gründe für den Nichterhalt einer KVT-I wurden zu Studienbeginn dokumentiert und umfassten Behandlungsversagen einer KVT-I (25 Teilnehmende [2,7%]), fehlendes Angebot seitens der ärztlichen Fachpersonen (815 Teilnehmende [87,9%]), Kosten oder fehlende Kostenerstattung (59 Teilnehmende [6,4%]), fehlender Zugang zu einer KVT-I oder Mangel an therapeutischen Fachpersonen am Wohnort (10 Teilnehmende [1,1%]) und persönliche Gründe, darunter mangelndes Interesse oder fehlende Motivation, Befürchtung oder Angst vor einer unerwünschten Reaktion oder Zeitmangel (18 Teilnehmende [1,9%]) (13).</p> <p>Ein vergleichbares Bild zeigt sich auch bei Betrachtung weiterer Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet. So erhielt in der Studie 302, welche insgesamt 924 Betroffene mit Chronischer Insomnie – darunter 47,2% aus deutschen Studienzentren – einschloss, keine(r) der Studienteilnehmenden eine KVT-I. 9 Teilnehmende (1,0%) berichteten von einem früheren Behandlungsversagen einer KVT-I, 761 Teilnehmenden (82,4%) wurde seitens der ärztlichen Fachpersonen nie eine KVT-I als Behandlungsoption angeboten, 74 Teilnehmende (8,0%) gaben Kosten oder fehlende Kostenerstattung als Grund für den Nichterhalt einer KVT-I an, 47 Teilnehmende (5,1%) berichteten von einem fehlenden Zugang zu einer KVT-I oder einem Mangel an therapeutischen Fachpersonen an ihrem Wohnort</p>	<p>Die vorgelegten gemeinsamen Auswertungen der Studien 301 und 303 über eine additive Studiendauer von 52 Wochen sind nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Daridorexant geeignet. Die Fragestellung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für das vorliegende Verfahren nicht relevant.</p> <p>Darüber hinaus wird eine Studiendauer von 12 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung als nicht ausreichend erachtet, sodass die Ergebnisse der Studie 301 allein für die vorliegende Bewertung ebenfalls keine Berücksichtigung finden.</p> <p>Insgesamt liegen somit für die Nutzenbewertung von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, keine geeigneten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und 33 Teilnehmende (3,6%) gaben andere Gründe für die Nichtbehandlung mit einer KVT-I an (14).</p> <p>Bei gemeinsamer Betrachtung der Studien 301 und 302 liegt Evidenz zur Vorbehandlung mit einer KVT-I basierend auf 1.854 Menschen mit Chronischer Insomnie – darunter knapp die Hälfte aus deutschen Zentren – vor. Insgesamt erhielten nur 3 Betroffenen zu Studienbeginn eine KVT-I und weitere 34 Betroffene berichteten, auf eine frühere KVT-I nicht angesprochen zu haben. Diese Beobachtungen bestätigen die Aussagen der Fachgesellschaften, dass nur ein sehr geringer Anteil aller Betroffenen mit Chronischer Insomnie mit einer KVT-I behandelt wird. Angesichts der Größe der hier betrachteten Stichprobe und dem hohen Anteil deutscher Studienzentren ist von einer Übertragbarkeit der Angaben auf die Versorgungsrealität in Deutschland auszugehen.</p> <p>Zweifelsohne wäre es wünschenswert, dass die KVT-I für Betroffene mit Chronischer Insomnie regelhaft Teil einer optimierten Versorgung sein kann. Vor dem beschriebenen Hintergrund ist jedoch festzustellen, dass es im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht der Versorgungsrealität entsprechen kann, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und die Betroffenen nicht ausreichend angesprochen haben oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte. Folglich ist eine vorangegangene Durchführung bzw. ein vorangegangenes Angebot einer KVT-I kein sachgerechter Parameter für die Definition der Patientenpopulation für die vorliegende Fragestellung. Dies wurde auch durch den G-BA in sei-</p>	<p>Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.</p> <p>Die gemeinsamen Auswertungen der Studien 301 und 303 über eine additive Studiendauer von 52 Wochen sind nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Daridorexant geeignet.</p> <p>Darüber hinaus wird eine Studiendauer von 12 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung als nicht ausreichend erachtet, sodass die Ergebnisse der Studie 301 allein für die vorliegende Bewertung ebenfalls keine Berücksichtigung finden.</p> <p>Insgesamt liegen somit für die Nutzenbewertung von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, keine geeigneten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nem Beschluss zum ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Daridorexant (Anwendung bis zu 4 Wochen) bereits bestätigt (10).	
S. 120 Z. 1-18	<p>2. Die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie 301 (und der Extensionsstudie 303) ist adäquat umgesetzt</p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>„Auf das zentrale Nervensystem wirkende Arzneimittel, darunter Stimulanzien, Antidepressiva, Antipsychotika, Anxiolytika, Hypnotika (inkl. Zolpidem), Antikonvulsiva (inkl. Benzodiazepine) waren während 5 Halbwertszeiten des jeweiligen Arzneimittels (jedoch mindestens für 2 Wochen) vor Beginn der Studie bis Studienende nicht erlaubt. Somit war auch eine potenzielle Kurzzeitmedikation mit kurz wirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten entsprechend des Hinweises zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Es liegen auch keine Informationen im Studienprotokoll vor, dass Schlafhygienemaßnahmen zu Studienbeginn (bspw. in Form eines Trainings) oder im Verlauf der Studie angewendet wurden. Lediglich 2 Patientinnen und Patienten erhielten zum Zeitpunkt des Screenings eine KVT, die gemäß Protokoll im Studienverlauf fortgeführt werden sollte. Der Start einer KVT war zu Beginn oder während der Studie jedoch nicht erlaubt, obwohl ca. 90 % der Patientinnen und Patienten noch nie ein Angebot für eine KVT erhalten haben. Insgesamt ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie 301 somit nicht umgesetzt, da die Patientinnen und Patienten mit Ausnahme von 2 Patientinnen und Patienten mit einer KVT im Vergleichsarm neben</p>	

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Placebo keine Maßnahmen im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten haben. Die oben genannten Restriktionen bezüglich der Begleitmedikationen in der Studie 301 wurden analog in der Extensionsstudie 303 umgesetzt.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es ist die Position von Idorsia, dass in den Studien 301 und 303 die zVT Best-Supportive-Care adäquat umgesetzt wurde, da</p> <ul style="list-style-type: none"> a) die Durchführung einer KVT-I während der Studien prinzipiell erlaubt war, b) der Einsatz von kurzwirksamen Benzodiazepinen (B) und Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten (Z-Substanzen) für Betroffene im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt ist und kein Bestandteil von Best-Supportive-Care sein sollte und c) umfangreiche schlafhygienische Maßnahmen in den Studien umgesetzt wurden. <p><u>Ad a) Fortführung einer KVT-I in den Studien 301 und 303</u></p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung zur Umsetzung der KVT-I als Teil der zVT Best-Supportive-Care aus, dass „eine KVT-I nicht ausschließlich aus Gründen des Studieneinschlusses abgebrochen werden [soll]. Sofern indiziert soll geprüft werden, ob den Patientinnen und Patienten sowohl im Interventions- als auch im</p>	<p>Die gemeinsamen Auswertungen der Studien 301 und 303 über eine additive Studiendauer von 52 Wochen sind nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Daridorexant geeignet. Die Fragestellung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für das vorliegende Verfahren nicht relevant.</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleichsarm eine KVT-I angeboten werden kann“ (S. I.19, Z. 32-35). In den Studien 301 und 303 musste eine KVT-I nicht aufgrund des Studieneinschlusses abgebrochen werden. Die Fortführung einer KVT-I war in den Studien grundsätzlich erlaubt, sofern diese vor der Screening-Periode der Studie 301 initiiert wurde. Lediglich der Neubeginn einer KVT-I war während der Studie 301 nicht erlaubt, da dies potenziell zu einer Verzerrung des Behandlungseffekts geführt hätte. In der Studie 303 hingegen, deren primäres Ziel die Erfassung von Langzeitdaten zur Sicherheit von Daridorexant war, war auch der Neubeginn einer KVT-I laut Protokoll nicht ausgeschlossen (15). Es wurde im Rahmen der Studie 303 jedoch bei keinem Studienteilnehmenden eine neue KVT-I begonnen.</p> <p>Aus Sicht von Idorsia kann eine KVT-I Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet sein, sofern die Integrität der Studienergebnisse gewahrt werden kann. Die Tatsache, dass nur wenige Studienteilnehmende während der Studien 301 und 303 eine KVT-I erhielten, ist letztendlich jedoch auf die Versorgungsrealität zurückzuführen (siehe Abschnitt 1, Ad b)).</p> <p><u>Ad b) Einsatz kurzwirksamer B/Z-Substanzen</u></p> <p>Als Best-Supportive-Care wird gemäß G-BA „diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“ (16) Der Einsatz von kurzwirksamen B/Z-Substanzen geht jedoch deutlich über eine</p>	<p>Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unterstützende, symptomatische Behandlung hinaus. B/Z-Substanzen sind sedierend wirkende Arzneimittel, die durch allosterische Modulation von GABA-A-Rezeptoren die Aktivität bestimmter Areale des zentralen Nervensystems dämpfen (17). Damit haben diese Substanzen einen direkten pathophysiologischen Effekt auf den Schlaf von Betroffenen und bringen auch potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen mit einer ganz eigenen Symptomatik mit sich, darunter insbesondere Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung sowie nächtliche Stürze (12). Entsprechend ist es die Position von Idorsia, dass eine Behandlung mit diesen Wirkstoffen nicht Teil von Best-Supportive-Care im Sinne einer unterstützenden, symptomatischen Behandlung sein sollte.</p> <p>Zudem führt der G-BA in seiner Herleitung der zVT bezüglich der Eignung von verfügbaren Arzneimitteln als zVT aus, dass „[i]n systematischen Reviews [...] Untersuchungen zu verschiedenen Wirkstoffen betrachtet [werden], die jedoch aufgrund der Zulassung mit in der Regel nur kurzzeitiger Anwendung oder bei Begleiterkrankungen, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen“ (16). Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) führt in ihrer Beteiligung zu Fragen der Vergleichstherapie dazu aus, dass eine Pharmakotherapie mit B/Z-Substanzen „bei absehbar kurzfristigen Schlafstörungen in Betracht [kommt], zum Beispiel im Rahmen akuter psychosozialer Belastungen“ (12).</p>	<p>Im Verlauf der Langzeittherapie kann für die Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten angezeigt sein.</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie bereits im Dossier zur Nutzenbewertung dargelegt, entspricht die Kurzzeittherapie mit B/Z-Substanzen bei Betroffenen mit Chronischer Insomnie, die jahrelang unter der Erkrankung leiden (die Teilnehmenden der Studie 301 litten zu Beginn der Studie im Mittel bereits seit 11 Jahren an Insomnie), somit nicht dem aktuellen Versorgungskontext. Vielmehr besteht aufgrund des hohen Abhängigkeitspotenzials dieser Wirkstoffklassen und der großen Zahl an Abhängigen in Deutschland insgesamt eine große Zurückhaltung in der Ärzteschaft, Betroffene mit Insomnie überhaupt medikamentös zu behandeln (18).</p> <p>Für die Betroffenen im vorliegenden Anwendungsgebiet mit langjähriger Erkrankung ist absehbar, dass mit einer Kurzzeittherapie mit B/Z-Substanzen nur ein sehr eingeschränkter Therapieerfolg erzielt werden kann. Gleichzeitig sind diese Betroffenen mit Chronischer Insomnie besonders gefährdet, diese Substanzen über einen Zeitraum länger als die als zweckmäßig angesehenen 4 Wochen einzunehmen, wodurch es zur Medikalisierung kommt und Abhängigkeiten entwickelt werden. Entsprechend besitzen diese Wirkstoffe weder eine Evidenz noch eine regelhafte Zulassung für die Chronische Insomnie.</p> <p>Ebenfalls anzumerken ist, dass gemäß Fachinformation von Daridorexant, bei gleichzeitiger Verordnung von Daridorexant und Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das zentrale Nervensystem aufgrund von potenziell additiven Wirkungen Vorsicht geboten und ggf. eine Dosisanpassung von Daridorexant in Betracht zu ziehen ist</p>	<p>Im Verlauf der Langzeittherapie kann für die Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten angezeigt sein.</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Langzeittherapie von Schlafstörungen wurde Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte,</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(4). Auch aus diesem Grund wäre die Möglichkeit einer Gabe von B/Z-Substanzen während der Studien 301 und 303 nicht sachgerecht gewesen.</p> <p>Es ist überdies erneut festzuhalten, dass eine aktive ad-hoc-Behandlungsoption mit einer medikamentösen Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit B/Z-Substanzen sowie den notwendigen Ausschleimaßnahmen (innerhalb dieser 4 Wochen) im Laufe einer randomisierten kontrollierten Studie zu einer wesentlichen Verzerrung führen kann. Gemäß Empfehlungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zum Studiendesign im Anwendungsgebiet Insomnie sollte eine Begleitbehandlung mit Substanzen, die die Aufmerksamkeit, die intellektuellen Funktionen und das Verhalten der Betroffenen beeinträchtigen können (u. a. mit anderen Hypnotika) entweder gänzlich ausgeschlossen oder kontinuierlich in unveränderter Dosierung, beginnend mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn, verabreicht werden, um jegliche Beeinflussung oder Verzerrung auszuschließen (19). Eine Behandlung mit B/Z-Substanzen über eine Kurzzeittherapie von max. 4 Wochen hinaus ist jedoch im deutschen Versorgungskontext gemäß Nummer 32, Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie, mit der Ausnahme von medizinisch begründeten Einzelfällen, nicht verordnungsfähig und damit nicht regelhaft (20).</p> <p>Gemäß der derzeit in Überarbeitung befindlichen deutschen S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ sollte ein ideales Hypnotikum unter anderem einen spezifischen Wirkmechanismus aufweisen, keine unerwünschten</p>	<p>unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Die Anmerkungen zur Überarbeitung der S3-Leitlinie werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kognitiven, emotionalen oder psychomotorischen Wirkungen haben, keine Rebound-Effekte mit sich bringen und keine Toleranz- oder Abhängigkeitsentwicklung zeigen (8). Entsprechend sollte die Therapie mit einem Arzneimittel, das diese Voraussetzungen erfüllt, im Fokus einer pharmakologischen Behandlung der Chronischen Insomnie liegen. Im Gegensatz zu einer Behandlung mit B/Z-Substanzen deckt Daridorexant den hohen Bedarf an einer langfristig einsetzbaren Therapieoption, die die beschriebenen Anforderungen an ein ideales Hypnotikum erfüllt. Dass die Behandlung mit Daridorexant daher als Monotherapie erfolgen sollte, deckt sich mit dem Beschluss des G-BA über die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Daridorexant eingesetzt werden können. Demnach wurde festgestellt, dass es kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gibt, das die entsprechenden Voraussetzungen erfüllt (21). Als neuer Wirkstoff, der hierbei zu berücksichtigen war, ist Eszopiclon (Lunivia®) zu nennen, bei dem es sich um eine Z-Substanz handelt, und der als möglicher Kombinationspartner für Daridorexant ausgeschlossen wurde.</p> <p>Aus diesen Gründen ist in einer Patientenpopulation, für die eine Behandlung mit Daridorexant zur Verfügung steht, eine Kurzzeittherapie mit B/Z-Substanzen nicht angezeigt und sollte im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht Teil von Best-Supportive-Care sein.</p>	<p>Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.</p>

Ad c) Schlafhygienemaßnahmen

Derzeit gibt es, basierend auf den Empfehlungen verfügbarer Leitlinien, keine einheitlich definierten Schlafhygienemaßnahmen. So finden sich in der aktuellen ESRS-Leitlinie lediglich Beispiele für schlafhygienische Faktoren, die einerseits die Schlafumgebung (z. B. Temperatur, Licht, Geräusche, Komfort), und andererseits Gewohnheiten der Betroffenen (z. B. Koffein, Alkohol, Etablierung von Routinen und Vermeidung, nachts auf die Uhr zu schauen) umfassen (7). Ähnliche Empfehlungen sind auch in der derzeit in Überarbeitung befindlichen S3-Leitlinie aufgeführt; diese werden jedoch nicht explizit als Schlafhygienemaßnahmen definiert, sondern als Regeln für einen gesunden Schlaf und umfassen die Vermeidung von koffeinhaltigen Getränken nach dem Mittagessen, die Vermeidung von Alkohol und schweren Mahlzeiten am Abend, regelmäßige körperliche Aktivität, die Etablierung eines Einschlaf-rituals, eine angenehme Schlafumgebung (ruhig, verdunkelt) und die Vermeidung, nachts auf die Uhr zu schauen (8).

Die in den Leitlinien beschriebenen Empfehlungen zur Schlafhygiene wurden in den Studien 301 und 303 auf vielfältige Weise umgesetzt. Bereits durch die folgenden Ausschlusskriterien der Studie 301 wurden mehrere Maßnahmen bzw. Verhaltensweisen guter Schlafhygiene gefordert:

- ≥ 1 h Nickerchen am Tage an ≥ 3 Tagen pro Woche
- Schichtarbeit im Zeitraum 2 Wochen vor Screening oder geplant während der Studienzeit
- Reisen über ≥ 3 Zeitzonen 2 Wochen vor Screening oder geplant während der Studienzeit
- Unfähigkeit, mindestens 3 aufeinander folgende Tage auf das Trinken von Alkohol zu verzichten sowie Alkoholkonsum in den 3 Stunden vor dem Schlafengehen
- Unfähigkeit, nachts nicht zu rauchen

Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Langzeittherapie von Schlafstörungen wurde Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Hoher Koffeinkonsum (≥ 600 mg/Tag) oder Koffeinkonsum nach 16 Uhr <p>Weitere schlafhygienische Maßnahmen wurden durch das Studienprotokoll vorgegeben bzw. den Probanden vom Studienpersonal vermittelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine regelmäßige Bettgezeit zwischen 21:30 Uhr und 0:30 Uhr • Den Patienten wurde geraten, diese individuelle Bettgezeit über den gesamten Studienzeitraum beizubehalten (± 15 Minuten) <p>Darüber hinaus sollten die Studienteilnehmenden regelmäßig zwischen 6 und maximal 9 Stunden nachts im Bett verbringen, was zusätzlich zu der bereits genannten Vorgabe regelmäßiger Bettgehzeiten zu einer Etablierung einer Schlafroutine beiträgt. Das tägliche Ausfüllen des SDQ-Fragebogens war in beiden Studien vorgegeben, wodurch die Studienteilnehmenden durch die Dokumentation täglich an die Vorgaben z. B. bezüglich Nickerchen am Tage sowie Gesamtbettzeit erinnert wurden. Zudem ist auf die regelmäßige und strukturierte Begleitung bzw. Interaktion der Studienteilnehmenden mit dem Studienpersonal bzw. ärztlichen Fachpersonen während der Studien hinzuweisen, die einen ausgeprägten positiven Effekt auf die Studienteilnehmenden haben kann, wie anhand von Studien im Anwendungsgebiet der Chronischen Insomnie gezeigt werden</p>	<p>Die gemeinsamen Auswertungen der Studien 301 und 303 über eine additive Studiendauer von 52 Wochen sind nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Daridorexant geeignet. Die Fragestellung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für das vorliegende Verfahren nicht relevant.</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>konnte (22, 23). Dieser regelmäßige Austausch umfasst unweigerlich Themen der Schlafhygiene.</p> <p>Dabei ist ebenso anzumerken, dass zusätzliche Maßnahmen über die aufgeführten hinaus nicht explizit in den Studienprotokollen ausgeschlossen wurden.</p> <p>Nicht zuletzt zeugen die Verbesserungen objektiver und subjektiver Insomnie-Parameter der Studienteilnehmenden im Vergleichsarm von der Wirksamkeit der systematischen Betreuung unter Best-Supportive-Care (3).</p> <p>Insgesamt ist aus Sicht von Idorsia trotz des Fehlens eines formalen Schlafhygieneplans im Rahmen der Studienprotokolle die Umsetzung schlafhygienischer Maßnahmen in den Studien 301 und 303 durch die beschriebenen Ausschlusskriterien sowie Empfehlungen im Studienprotokoll hinreichend gegeben.</p>	
S. I.20, Z. 24	<p>3. A) Die Betrachtung der Studien 301 und 303 als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen verletzt nicht das Intention-to-treat-Prinzip</p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>„Von 284 Patientinnen und Patienten, die im 50 mg Daridorexant-Arm der Studie 301 die Run-out-Phase abgeschlossen haben, gingen</p>	

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
– S: I.21, Z. 2	<p>nur 137 Patientinnen und Patienten (48,2 %) in die Extensionsstudie 303 über (bezogen auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten der Studie 301 [N = 310]: 44,2 %). Von 557 Patientinnen und Patienten, die in den jeweiligen Placeboarmen der Studie 301 (n = 278) und Studie 302 (n = 279) die Run-out-Phase abgeschlossen haben gingen nur 255 Patientinnen und Patienten (45,8 %) in die Extensionsstudie 303 über (isolierte Angaben für die Studie 301 liegen nicht vor). Von diesen 255 Patientinnen und Patienten wurden 128 Patientinnen und Patienten (57 aus Studie 301 und 71 aus Studie 302) auf Placebo randomisiert. Insgesamt gingen von 278 Patientinnen und Patienten, die im Placeboarm der Studie 301 die Run-out-Phase abgeschlossen haben, nur 57 Patientinnen und Patienten (20,5 %) in den Placeboarm der Studie 303 über (bezogen auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten der Studie 301 [N = 310]: 18,4 %). Gründe, warum der Großteil der Patientinnen und Patienten nicht in die Studie 303 übergegangen ist, wurden nicht erhoben. Insgesamt ist damit das Intention-to-treat-Prinzip in dem Maße verletzt, dass die Daten der Extensionsstudie 303 nicht herangezogen werden können und damit auch die Auswertungen des pU, die Studien 301 und 303 als eine kontinuierliche Studie zu betrachten, nicht geeignet sind.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ist die Position von Idorsia, dass die Studien 301 und 303, betrachtet als eine kontinuierliche Studie, für die Nutzenbewertung geeignet sind. Hierzu wird im Folgenden dargelegt, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> a) das Intention-to-treat-Prinzip nicht verletzt wurde, b) durch den Anteil der Studienteilnehmenden, die nach der Studie 301 nicht an der Studie 303 teilnahmen, keine Verzerrung der Ergebnisse über 52 Wochen besteht, und c) die Betrachtung der Studien 301 und 303 als eine kontinuierliche Studie dem Versorgungsalltag mit Daridorexant entspricht. <p>Ad a): Hinsichtlich des Intention-to-treat-Prinzips ist anzumerken, dass dieses gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG besagt, „dass alle randomisierten Probandinnen und Probanden in der Analyse berücksichtigt werden, und zwar in der durch die Randomisierung zugeordneten Gruppe, unabhängig von Protokollverletzungen“ (24). Diese Voraussetzung ist in den im Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten Auswertungen erfüllt.</p> <p>Bezüglich der Anzahl der Studienteilnehmenden, die in den vorgelegten Auswertungen eingeschlossen wurde, ist hinsichtlich der Studienteilnehmenden im Best-Supportive-Care-Arm der Studie 301 anzumerken, dass von 278 Studienteilnehmenden, die die Run-out-Phase der Studie 301 abschlossen, 123 Teilnehmende in der Studie 303 auf Daridorexant 25 mg und Best-Supportive-Care (1:1) re-randomisiert wurden. Diese Re-Randomisierung der Teilnehmenden</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehme Auswertungen heran, die die Studien 301 und 303 als durchgängige Studie mit einer additiven Behandlungsdauer von 52 Wochen betrachten und Daridorexant mit Placebo vergleichen.</p> <p>Dieses Vorgehen ist aus methodischen Gründen nicht sachgerecht. Durch den hohen Anteil von Abbrechern nach dem Abschluss der 12-wöchigen Behandlungsphase der Studie 301 ist das Intention-To-Treat-(ITT)-Prinzip beim Übergang der Studienteilnehmenden in die Studie 303 in dem Maße verletzt, dass nicht von rein zufallsbasierten Abbrüchen ausgegangen werden kann: Von 310 dem Daridorexant 50 mg-Arm der Studie 301 zugeteilten Patientinnen und Patienten gingen nur 137 Patientinnen und Patienten (44,2 %) in die Extensionsstudie 303 über; in den Placeboarm der Studie 303 wurden lediglich 57 der initial 310 dem Placeboarm der Studie 301 zugeteilten Patientinnen und Patienten (18,4 %) aufgenommen.</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aus den Placeboarmen der Studien 301 und 302 war im Studienprotokoll der Studie 303 präspezifiziert (15). Von diesen Studienteilnehmenden setzten 57 die Behandlung gemäß ihrer ursprünglichen Randomisierung im Best-Supportive-Care-Arm fort, 66 wurden Daridorexant 25 mg zugeordnet.</p> <p>Ad b): Von den Studienteilnehmenden, die die Run-out-Phase der Studie 301 abschlossen, entschieden sich 147 (Daridorexant 50 mg) bzw. 155 (Best-Supportive-Care) Teilnehmende dagegen, an der Studie 303 teilzunehmen. Die Gründe für diese Entscheidung wurden nicht dokumentiert (25).</p> <p>Um darzulegen, dass durch den Anteil der Studienteilnehmenden, die nicht in die Studie 303 weitergingen, kein verzerrender Effekt im Sinne eines Selektionsbias auf die Ergebnisse der Studien 301 und 303, betrachtet als eine kontinuierliche Studie über 52 Wochen, besteht, werden im Folgenden Ergebnisse einer post-hoc-Subgruppenanalyse dargestellt, welche anhand der Wirksamkeitsergebnisse der Kategorie Morbidität (sowie Ergebnisse zur SDQ VAS Morgendliche Schläfrigkeit) der Studie 301 über 12 Wochen die Interaktionen zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal „Teilnahme an Studie 303 (ja/nein)“ untersucht. Wie anhand der p-Werte in Tabelle 1 ersichtlich ist, bestehen für dieses Subgruppenmerkmal keine signifikanten Interaktionen mit der Behandlung (die weiteren Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse können Tabelle 3 im Anhang dieser Stellungnahme entnommen werden). Folglich gibt es keine Hinweise darauf, dass sich die Studienteilnehmenden, die an der</p>	<p>Angaben zu den Gründen, warum ein Großteil der Patientinnen und Patienten der Studie 301 nicht in die Studie 303 übergegangen ist, liegen nicht vor.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
	<p>Studie 303 teilnehmen, hinsichtlich des Behandlungseffekts, der über 12 Wochen in der Studie 301 zu beobachten ist, von jenen Studienteilnehmenden unterscheiden, die nach der Studie 301 nicht in die Studie 303 weitergehen.</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse der Interaktionstests zur Subgruppenanalyse Teilnahme an Studie 303 ja/nein</p> <table border="1" data-bbox="293 730 1167 1362"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 730 831 855" rowspan="2">Endpunkt</th> <th data-bbox="831 730 1167 778">Interaktions-p-Wert</th> </tr> <tr> <th data-bbox="831 778 1167 855">Teilnahme an Studie 303 (ja; nein)^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="293 855 1167 903">Studie 301</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="293 903 1167 951">Morbidität – Klinische Endpunkte</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 951 831 999">WASO^b</td> <td data-bbox="831 951 1167 999">0,8971</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 999 831 1046">LPS^b</td> <td data-bbox="831 999 1167 1046">0,1683</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="293 1046 1167 1094">Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1094 831 1142">sTST</td> <td data-bbox="831 1094 1167 1142">0,2269</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1142 831 1190">IDSIQ – Gesamtwert</td> <td data-bbox="831 1142 1167 1190">0,7581</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1190 831 1238">IDSIQ – Aufmerksamkeit/Kognition</td> <td data-bbox="831 1190 1167 1238">0,8502</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1238 831 1286">IDSIQ – Stimmung</td> <td data-bbox="831 1238 1167 1286">0,6955</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1286 831 1334">IDSIQ – Tagesschläfrigkeit</td> <td data-bbox="831 1286 1167 1334">0,7079</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1334 831 1362">ISI</td> <td data-bbox="831 1334 1167 1362">0,8366</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Interaktions-p-Wert	Teilnahme an Studie 303 (ja; nein) ^a	Studie 301		Morbidität – Klinische Endpunkte		WASO ^b	0,8971	LPS ^b	0,1683	Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte		sTST	0,2269	IDSIQ – Gesamtwert	0,7581	IDSIQ – Aufmerksamkeit/Kognition	0,8502	IDSIQ – Stimmung	0,6955	IDSIQ – Tagesschläfrigkeit	0,7079	ISI	0,8366	<p>Durch den hohen Anteil von Abbrechern nach dem Abschluss der 12-wöchigen Behandlungsphase der Studie 301 ist das Intention-To-Treat-(ITT)-Prinzip beim Übergang der Studienteilnehmenden in die Studie 303 in dem Maße verletzt, dass nicht von rein zufallsbasierten Abbrüchen ausgegangen werden kann.</p>
Endpunkt	Interaktions-p-Wert																										
	Teilnahme an Studie 303 (ja; nein) ^a																										
Studie 301																											
Morbidität – Klinische Endpunkte																											
WASO ^b	0,8971																										
LPS ^b	0,1683																										
Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte																											
sTST	0,2269																										
IDSIQ – Gesamtwert	0,7581																										
IDSIQ – Aufmerksamkeit/Kognition	0,8502																										
IDSIQ – Stimmung	0,6955																										
IDSIQ – Tagesschläfrigkeit	0,7079																										
ISI	0,8366																										

SDQ VAS – Schlaftiefe	0,3638
SDQ VAS – Schlafqualität	0,2697
SDQ VAS – Wachheit am Tag	0,7113
SDQ VAS – Tagesaktivität ^c	0,3891
PGI-S (Schwere der Nachtsymptome) ^b	0,2515
PGI-C (Veränderung der Nachtsymptome) ^b	0,7952
PGA-S (Schwere der Tagessymptome)	0,4089
PGI-C (Veränderung der Tagessymptome)	0,7839
Unerwünschte Ereignisse	
SDQ VAS Morgendliche Schläfrigkeit	0,8714
<p>a: Für die Subgruppe wurden lediglich Daten der ersten 12 Wochen berücksichtigt b: Der Endpunkt wird nur in der Studie 301 berichtet. c: Der Begriff Tagesaktivität, im Sinne des „Daytime Functioning“, bezieht sich auf das Antriebs- bzw. energetische Niveau. IDSIQ: Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire; ISI: Insomnia Severity Index; LPS: Einschlaflatenz; PGA-S: Patient Global Scale of Disease Severity; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PGI-C: Patient Global Impression of Change; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ); WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn</p>	
<p>Darüber hinaus sind in Tabelle 4 im Anhang dieser Stellungnahme die Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmenden aufgeteilt nach Intention-to-treat-Population der Studie 301, Teilnehmende der Studie 301, die nicht an der Studie 303 teilnahmen, sowie Teilnehmende, die in die Studie 303 übergingen, gegenübergestellt. Auch diese zeigen eine Vergleichbarkeit der Studienteilnehmenden, die an der Studie 303 teilnahmen, mit denen, die nicht an der Studie 303 teilnahmen.</p> <p>Ad c): Die Studien 301 und 303, betrachtet als eine kontinuierliche Studie über insgesamt 52 Wochen, bilden mit der Kombination aus</p>	
<p>Durch den hohen Anteil von Abbrechern nach dem Abschluss der 12-wöchigen Behandlungsphase der Studie 301 ist das Intention-To-Treat-(ITT)-Prinzip beim Übergang der Studienteilnehmenden in die Studie 303 in dem Maße verletzt, dass nicht von rein zufallsbasierten Abbrüchen ausgegangen werden kann.</p>	

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>12-wöchiger Basisstudie (301) und 40-wöchiger langfristiger Fortsetzungsstudie (303) den Versorgungsalltag der Behandlung mit Daridorexant von Erwachsenen mit Chronischer Insomnie ab. Laut Fachinformation soll die Behandlungsdauer mit Daridorexant so kurz wie möglich sein und die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung innerhalb von drei Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen beurteilt werden (4). Auch gemäß der aktualisierten europäischen Leitlinie zur Behandlung von Insomnie wird die Behandlung mit Daridorexant für bis zu drei Monate empfohlen, wobei eine individuell mit den Betroffenen abzuwägende Langzeitbehandlung mit einer Dauer von bis zu einem Jahr in Betracht gezogen werden kann (7). Dementsprechend hatten die Teilnehmenden der Studie 301 die Option, nach 12-wöchiger Behandlung diese Behandlung im Rahmen der Fortsetzungsstudie 303 fortzuführen, unter Aufrechterhaltung der ursprünglichen Randomisierung (mit Ausnahme eines Teils der Studienteilnehmenden im Best-Supportive-Care-Arm, die in der Studie 303 re-randomisiert wurden, siehe unten) sowie Verblindung von Teilnehmenden und Studienpersonal. Die Tatsache, dass nur ein Teil der Teilnehmenden aus der Studie 301 die Behandlung nach 12 Wochen in der Studie 303 fortführte (194 von 562 Studienteilnehmenden [50 mg Daridorexant und Best-Supportive-Care], die die Run-out-Phase der Studie 301 abschlossen) deckt sich mit der Empfehlung der aktualisierten europäischen Leitlinie, dass nach derzeitigem Stand der Erkenntnisse die Behandlung mit</p>	<p>Eine Studiendauer von 12 Wochen wird im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung als nicht ausreichend erachtet, sodass die Ergebnisse der Studie 301 allein für die vorliegende Bewertung ebenfalls keine Berücksichtigung finden.</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daridorexant über 12 Wochen hinaus einer Abwägung im Einzelfall bedarf (7).</p> <p>Insgesamt ist es die Position von Idorsia, dass die im Rahmen des Dossiers zur Nutzenbewertung vorgelegten Daten der Studien 301 und 303, betrachtet als eine kontinuierliche Studie mit einer Dauer von 52 Wochen, für die Bewertung des Zusatznutzens von Daridorexant geeignet sind, da sie das Intention-to-treat-Prinzip erfüllen, durch den Anteil der Studienteilnehmenden, die nach der Studie 301 nicht in die Studie 303 übergehen, keine Verzerrung der Ergebnisse über 52 Wochen zu erwarten ist, und die Betrachtung der Studien 301 und 303 als eine kontinuierliche Studie den Versorgungsalltag mit Daridorexant abbildet.</p>	<p>Durch den hohen Anteil von Abbrechern nach dem Abschluss der 12-wöchigen Behandlungsphase der Studie 301 ist das Intention-To-Treat-(ITT)-Prinzip beim Übergang der Studienteilnehmenden in die Studie 303 in dem Maße verletzt, dass nicht von rein zufallsbasierten Abbrüchen ausgegangen werden kann.</p> <p>Folglich sind die gemeinsamen Auswertungen der Studien 301 und 303 über eine additive Studiendauer von 52 Wochen nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Daridorexant geeignet. Darüber hinaus wird eine Studiendauer von 12 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung als nicht ausreichend erachtet, sodass die Ergebnisse der Studie 301 allein für die vorliegende Bewertung ebenfalls keine Berücksichtigung finden. Insgesamt liegen somit für die Nutzenbewertung von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, keine geeigneten Daten vor.</p>
S. I.21, Z. 2-7	<p>3. B) Zweckmäßigkeit der vorgelegten Studien</p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>„Auswertungen, die nur die Studie 301 betrachten, liegen im Dossier nur für ausgewählte Endpunkte vor. Davon unbenommen ist die Studie 301 allein mit einer Studiendauer von 12 Wochen zu kurz. Da es</p>	

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine chronische Erkrankung handelt, wird [...] eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen als angemessen erachtet.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Position von Idorsia stimmt mit den Anmerkungen des IQWiG dahingehend überein, dass zur Feststellung einer langfristigen Wirksamkeit eines Arzneimittels zur Behandlung der Chronischen Insomnie Studiendaten über einen ausreichend langen Zeitraum heranzuziehen sind. Wie bereits dargelegt, ist es die Position von Idorsia, dass die im Rahmen des Dossiers zur Nutzenbewertung vorgelegten Daten über insgesamt 52 Wochen die nötigen Voraussetzungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Daridorexant erfüllen.</p> <p>Dabei ist anzumerken, dass die Wirksamkeit von Daridorexant und die Überlegenheit gegenüber der Vergleichstherapie Best-Supportive-Care bereits anhand von 12-Wochen-Daten (Studie 301) festgestellt werden kann. In diesem Zusammenhang ist zunächst der Anmerkung des IQWiG zu widersprechen, dass Auswertungen, die nur die Studie 301 betrachten, „im Dossier nur für ausgewählte Endpunkte“ vorliegen. Eine entsprechende Betrachtung über 12 Wochen wurde nur für Endpunkte vorgelegt, die in der Studie 303 nicht erhoben wurden. Wie dem Dossier zur Nutzenbewertung zu entnehmen ist, zeigt sich hierbei für die klinischen Endpunkte WASO und LPS bereits nach 12 Wochen ein erheblicher respektive beträchtli-</p>	<p>Eine Studiendauer von 12 Wochen wird im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung als nicht ausreichend erachtet, sodass die Ergebnisse der Studie 301 allein für die vorliegende Bewertung ebenfalls keine Berücksichtigung finden.</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>cher Zusatznutzen (3). Auch für die Endpunkte zur Globalen Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht (PGI-S und PGI-C) wurden im Dossier Ergebnisse für einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen vorgelegt, anhand derer ein geringer Zusatznutzen für Daridorexant abgeleitet werden kann (3). Auch anhand weiterer, insbesondere patientenberichteter Endpunkte kann der Zusatznutzen von Daridorexant bereits nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen nachgewiesen werden (13). Dass der Behandlungseffekt von Daridorexant auch über 12 Wochen hinaus aufrechterhalten bleibt, zeigen die im Dossier vorgelegten Daten über insgesamt 52 Wochen inklusive der Studie 303, in der fast alle patientenberichteten Wirksamkeitsendpunkte, auf deren Basis der Zusatznutzen von Daridorexant abgeleitet wurde, weiter erhoben wurden (3).</p> <p>Auch die EMA stellte im Rahmen ihres Assessment Reports zur Zulassung von Daridorexant fest, dass sich der zunehmende Behandlungseffekt von Daridorexant innerhalb der ersten 3 Monate zeigt und, wie anhand der Langzeitdaten der Studie 303 zu beobachten ist, bis zu 12 Monate aufrechterhalten bleibt, ohne das Auftreten von Sicherheitssignalen. Entsprechend ist für Daridorexant die Behandlungsdauer gemäß Fachinformation nicht eingeschränkt (26). Vielmehr ist dem Assessment Report zu entnehmen, dass nicht zuletzt aufgrund der Datenlage zur Wirksamkeit von Daridorexant die Vorgabe in die Fachinformation aufgenommen wurde, dass die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung</p>	<p>Die gemeinsamen Auswertungen der Studien 301 und 303 über eine additive Studiendauer von 52 Wochen sind nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Daridorexant geeignet (s.o.).</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit Daridorexant innerhalb der ersten drei Monate beurteilt werden sollte (26).</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass die Studien 301 und 303 in ihrer Konstellation, insbesondere hinsichtlich der jeweiligen Studiendauer, den Versorgungsalltag der Behandlung mit Daridorexant gemäß Fachinformation maßgeblich bedingen, unterstreicht Idorsia ihre Position, dass die im Dossier vorgelegten Daten der Studien 301 und 303 zur Bewertung des Zusatznutzens von Daridorexant im vorliegenden Anwendungsgebiet geeignet sind.</p>	<p>Insgesamt liegen für die Nutzenbewertung von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, keine geeigneten Daten vor.</p>
S. I.21, Z. 26-36	<p>4. A) Ausschluss von Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn in der Placebo-behandelten Run-in-Phase</p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>„Von ursprünglich 3326 initial eingeschlossen Patientinnen und Patienten nahmen 2022 Patientinnen und Patienten an der Placebo-behandelten Run-in-Phase teil. Hauptgrund für den Ausschluss waren nicht erfüllte Ein- und Ausschlusskriterien. Von diesen 2022 Patientinnen wurden weitere 1004 Patientinnen und Patienten (49,7 % bezogen auf die 2022 Patientinnen und Patienten der Run-in-Phase) nach der Run-in-Phase und vor Randomisierung wiederum aufgrund von nicht erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Im Dossier des pU liegen keine Angaben vor, wie viele Patientinnen und Patienten aufgrund nicht erfüllter Schlafkriterien zur Insomnie im Rahmen der Run-in-Phase ausgeschlossen wurden. Diese Patientinnen und Patienten haben potenziell auf eine Gabe von Placebo an-</p>	

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.22, Z. 5-8	<p>gesprochen und ihr Ausschluss vor Randomisierung führt potenziell zu einer Reduktion des Placeboeffektes. [...]</p> <p>Insgesamt wurde damit ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die potenziell unter Placebo ansprechen, wodurch die Effektschätzungen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie 301 vor dem Hintergrund einer Reduktion des Placeboeffektes zu interpretieren sind.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei einer potenziellen Reduktion des Placeboeffektes durch die Placebo-behandelte Run-in-Phase vor Randomisierung in der Studie 301 ist für die Studien 301 und 303 nicht von einem Einfluss auf die Effektschätzungen zu patientenrelevanten Endpunkten auszugehen.</p> <p>Für die Screening-Phase der Studie 301 wurden auf Basis der entsprechenden Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association (DSM)-5-Kriterien Einschlusskriterien festgelegt, die die Diagnose einer Chronischen Insomnie sicherstellen sollten. Diejenigen Kriterien, die zu Beginn der Screening-Periode und nach der Placebo-behandelten Run-in-Periode auf Basis des SDQ und der Polysomnographie (PSG) angesetzt wurden, dienten der Abbildung der Schlafquantität entsprechend des ersten DSM-5-Kriteriums für Insomnie (27): Eine im Vordergrund stehende Beschwerde über die Unzufriedenheit mit der Schlafquantität oder -qualität, verbunden mit einem (oder mehreren) der folgenden Symptome:</p>	<p>Die Angaben zu den Einschlusskriterien der Studie 301 werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung, da die Studie 301 aus methodischen Gründen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. Die gemeinsamen Auswertungen der Studien 301 und 303 über eine additive Studiendauer von 52 Wochen nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Daridorexant geeignet. Darüber hinaus wird eine Studiendauer von 12 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung als nicht ausreichend erachtet, sodass die Ergebnisse der Studie 301 allein</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Schwierigkeiten einzuschlafen 2. Schwierigkeiten durchzuschlafen, charakterisiert durch häufiges Aufwachen oder Schwierigkeiten, nach nächtlichem Aufwachen wieder einzuschlafen 3. Frühmorgendliches Erwachen mit der Unfähigkeit, wieder einzuschlafen <p>Ein weiteres Kriterium nach DSM-5 ist, dass die Insomnie an mindestens 3 Nächten pro Woche auftritt (27). In den Einschlusskriterien der Studie 301 wurden die quantitativen Aspekte der Schlafstörung anhand des SDQ (in mindestens 3 von 7 Nächten) sowie für die Run-in-Phase auch anhand von PSG (an 2 PSG-Nächten) wie folgt quantifiziert (28):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. SDQ: Empfundener verzögerter Schlafbeginn ≥ 30 min bis zum Einschlafen; PSG: Mittlere LPS ≥ 20 min (keine Nacht < 15 min) 2. SDQ: Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn ≥ 30 min; PSG: Mittlere WASO ≥ 30 min (keine Nacht < 20 min) 3. SDQ: sTST $\leq 6,5$ h; PSG: Mittlere TST < 420 min <p>Zur Sicherstellung der Diagnose und zum Einschluss in die Studie mussten (unter anderem) alle diese Kriterien erfüllt sein. Mit der erneuten Überprüfung der genannten Einschlusskriterien im Anschluss</p>	<p>für die vorliegende Bewertung ebenfalls keine Berücksichtigung finden.</p> <p>Die Angaben zu den Einschlusskriterien der Studie 301 werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung, da die Studie 301 aus methodischen Gründen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>an die Run-in-Phase wurden entsprechende Anforderungen der EMA-Leitlinie zum Studiendesign im Anwendungsgebiet Insomnie umgesetzt, denen zufolge die Diagnose einer Chronischen Insomnie zum Zeitpunkt des Screenings festgestellt und bei Studieneinchluss/Randomisierung bestätigt werden muss (19).</p> <p>Jene Betroffenen, die nach der Placebo-behandelten Run-in-Phase bzw. vor Randomisierung in die Studie 301 gemäß der angelegten Schlafkriterien ausgeschlossen wurden, zeigten keine Stabilität bezüglich ihrer Krankheitscharakteristika und sind somit ggf. zu Betroffenen zu zählen, für die keine längerfristige pharmakologische Therapie angezeigt ist. Dennoch kann der Ausschluss einzelner Betroffener potenziell zu einer Verringerung des Placeboeffektes in der gesamten Studienpopulation geführt haben. Wie im Studienprotokoll der Studie 301 festgehalten (28), ist dies gewollt, da in psychiatrischen Indikationen häufig starke Placeboeffekte zu erwarten sind (23, 29-31). Das Ziel einer klinischen Studie sollte grundsätzlich sein, den tatsächlichen Behandlungseffekt der untersuchten Intervention festzustellen. Dies entspricht auch den Empfehlungen der Food and Drug Administration (FDA), denen zufolge der Einsatz einfach verblindeter Placebo-behandelter Run-in-Phasen vor Randomisierung mit dem Ziel, Teilnehmende auszuschließen, die sich spontan verbessern oder stark auf Placebo ansprechen, eine sinnvolle und allgemein akzeptierte Strategie zur Erhöhung der statistischen Power darstellt. Die FDA nennt in diesem Zusammenhang Studien für Arzneimittel zur Behandlung von symptomatischen Erkrankungen oder Laboranomalien (dazu zählen</p>	<p>kann. Die gemeinsamen Auswertungen der Studien 301 und 303 über eine additive Studiendauer von 52 Wochen nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Daridorexant geeignet. Darüber hinaus wird eine Studiendauer von 12 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung als nicht ausreichend erachtet, sodass die Ergebnisse der Studie 301 allein für die vorliegende Bewertung ebenfalls keine Berücksichtigung finden.</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch PSG-Parameter), sowie Erkrankungen, bei denen Symptome oder Laborparameter spontan variieren können. Da all diese Kriterien für die Chronische Insomnie zutreffen, ist die Durchführung einer Placebo-behandelten Run-in-Phase ein adäquates Mittel zur Erhöhung der Aussagekraft der vorliegenden Studie sowie zur Vermeidung der Behandlung von Personen, die wenig oder gar keine Chance haben, von der Prüfintervention zu profitieren (32).</p> <p>Von einem verzerrenden Effekt auf die Effektschätzung in den Studien 301 und 303 ist dabei jedoch nicht auszugehen, da die Studienteilnehmenden erst nach der Placebo-behandelten Run-in-Phase randomisiert wurden. Somit beginnen die Studienteilnehmenden in allen Behandlungsarmen unter denselben Voraussetzungen. Die Annahme, dass während der randomisierten und doppelt verblindeten Behandlungsphase nur die Studienteilnehmenden im Best-Supportive-Care-Arm aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien während der Screening-Phase vor Randomisierung ggf. schlechter auf ihre Behandlung ansprechen als im Daridorexant-Arm, ist aus Sicht von Idorsia nicht nachvollziehbar.</p> <p>Dies zeigt sich auch anhand der Ergebnisse, die im Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegt wurden (3). In den meisten Wirksamkeitsendpunkten sind auch im Best-Supportive-Care-Arm teils deutliche Verbesserungen im Verlauf der Studien zu beobachten. Daraus ergibt sich, dass die Studienteilnehmenden unter Placebo auf die strukturierte Begleitung der Studienteilnehmenden im Rahmen von Best-Supportive-Care ansprechen. Dennoch zeigen sich in allen</p>	<p>Insgesamt liegen für die Nutzenbewertung von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, keine geeigneten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wirksamkeitsendpunkten statistisch signifikante und relevante Vorteile für Daridorexant.	
S. I.22, Z. 10-17	<p>4. B) Baseline unter einfach verblindeter Placebobehandlung</p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>„In der Studie 301 wurden für die Auswertungen zu allen erhobenen Endpunkte Baseline-Werte zu dem Zeitpunkt definiert, bei denen Patientinnen und Patienten bereits eine einfach verblindete Placebobehandlung im Rahmen der Run-in-Phase erhielten. [...] Somit wurden die Baseline-Werte zu einem Zeitpunkt definiert, bei denen die Patientinnen und Patienten bereits davon ausgingen, dass sie die Studienmedikation bzw. Placebo erhalten. Die Auswirkung bzgl. der Verzerrung der Ergebnisse der Studie 301 ist unklar.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Definition der Baseline-Werte in der Studie 301 ist keine relevante Auswirkung auf die Ergebnisse der Studie, insbesondere auf den Behandlungseffekt, zu erwarten. Nach der Placebo-behandelten Run-in-Phase wurden die Teilnehmenden randomisiert, d. h. jegliche potenzielle Auswirkung der Run-in-Phase betraf die Studienteilnehmenden in allen Studienarmen gleichermaßen.</p> <p>In Tabelle 2 sind die Baseline-Werte der Studie 301 für die Behandlungsarme Daridorexant 50 mg und Best-Supportive-Care für alle in</p>	<p>Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung, da die Studie 301 aus methodischen Gründen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. Die gemeinsamen Auswertungen der Studien 301 und 303 über eine additive Studiendauer von 52 Wochen nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Daridorexant geeignet. Darüber hinaus wird eine Studiendauer von 12 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung als nicht ausreichend</p>

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																										
	<p>Modul 4 dargestellten Wirksamkeitsendpunkte zu entnehmen. Da hier keine nennenswerten Abweichungen zwischen den Behandlungsarmen zu erkennen sind, lässt sich hieraus schließen, dass die Definition der Baseline-Werte keinen verzerrenden Einfluss auf die Studienergebnisse hat.</p> <p>Tabelle 2: Baseline-Werte für alle Wirksamkeitsendpunkte aus Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Daridorexant 50 mg</th> <th colspan="2">Best-Supportive-Care</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>MW (SD)</th> <th>N</th> <th>MW (SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Morbidität – Klinische Endpunkte</td> </tr> <tr> <td>WASO</td> <td>309</td> <td>95,48 (37,81)</td> <td>309</td> <td>102,51 (40,77)</td> </tr> <tr> <td>LPS</td> <td>309</td> <td>63,62 (37,39)</td> <td>309</td> <td>66,53 (39,77)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte</td> </tr> <tr> <td>sTST</td> <td>309</td> <td>313,18 (57,60)</td> <td>309</td> <td>315,89 (53,14)</td> </tr> <tr> <td>IDSIQ Gesamtwert</td> <td>309</td> <td>74,52 (25,16)</td> <td>308</td> <td>73,55 (24,64)</td> </tr> <tr> <td>IDSIQ Aufmerksamkeit/Kognition</td> <td>309</td> <td>32,29 (10,55)</td> <td>308</td> <td>32,20 (10,23)</td> </tr> <tr> <td>IDSIQ Stimmung</td> <td>309</td> <td>19,75 (8,56)</td> <td>308</td> <td>19,09 (8,77)</td> </tr> <tr> <td>IDSIQ Tagesschläfrigkeit</td> <td>309</td> <td>22,48 (7,21)</td> <td>308</td> <td>22,26 (6,95)</td> </tr> <tr> <td>ISI</td> <td>308</td> <td>19,25 (3,99)</td> <td>309</td> <td>19,17 (4,03)</td> </tr> <tr> <td>SDQ VAS Schlaftiefe</td> <td>309</td> <td>36,65 (17,47)</td> <td>309</td> <td>36,03 (18,08)</td> </tr> <tr> <td>SDQ VAS Schlafqualität</td> <td>309</td> <td>36,23 (17,03)</td> <td>309</td> <td>35,60 (17,78)</td> </tr> <tr> <td>SDQ VAS Wachheit am Tag</td> <td>309</td> <td>40,41 (19,89)</td> <td>308</td> <td>39,11 (20,11)</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care		N	MW (SD)	N	MW (SD)	Morbidität – Klinische Endpunkte					WASO	309	95,48 (37,81)	309	102,51 (40,77)	LPS	309	63,62 (37,39)	309	66,53 (39,77)	Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte					sTST	309	313,18 (57,60)	309	315,89 (53,14)	IDSIQ Gesamtwert	309	74,52 (25,16)	308	73,55 (24,64)	IDSIQ Aufmerksamkeit/Kognition	309	32,29 (10,55)	308	32,20 (10,23)	IDSIQ Stimmung	309	19,75 (8,56)	308	19,09 (8,77)	IDSIQ Tagesschläfrigkeit	309	22,48 (7,21)	308	22,26 (6,95)	ISI	308	19,25 (3,99)	309	19,17 (4,03)	SDQ VAS Schlaftiefe	309	36,65 (17,47)	309	36,03 (18,08)	SDQ VAS Schlafqualität	309	36,23 (17,03)	309	35,60 (17,78)	SDQ VAS Wachheit am Tag	309	40,41 (19,89)	308	39,11 (20,11)	erachtet, sodass die Ergebnisse der Studie 301 allein für die vorliegende Bewertung ebenfalls keine Berücksichtigung finden.
Endpunkt	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care																																																																									
	N	MW (SD)	N	MW (SD)																																																																								
Morbidität – Klinische Endpunkte																																																																												
WASO	309	95,48 (37,81)	309	102,51 (40,77)																																																																								
LPS	309	63,62 (37,39)	309	66,53 (39,77)																																																																								
Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte																																																																												
sTST	309	313,18 (57,60)	309	315,89 (53,14)																																																																								
IDSIQ Gesamtwert	309	74,52 (25,16)	308	73,55 (24,64)																																																																								
IDSIQ Aufmerksamkeit/Kognition	309	32,29 (10,55)	308	32,20 (10,23)																																																																								
IDSIQ Stimmung	309	19,75 (8,56)	308	19,09 (8,77)																																																																								
IDSIQ Tagesschläfrigkeit	309	22,48 (7,21)	308	22,26 (6,95)																																																																								
ISI	308	19,25 (3,99)	309	19,17 (4,03)																																																																								
SDQ VAS Schlaftiefe	309	36,65 (17,47)	309	36,03 (18,08)																																																																								
SDQ VAS Schlafqualität	309	36,23 (17,03)	309	35,60 (17,78)																																																																								
SDQ VAS Wachheit am Tag	309	40,41 (19,89)	308	39,11 (20,11)																																																																								

Stellungnehmer: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<table border="1"> <tr> <td>SDQ VAS Tagesaktivität</td> <td>309</td> <td>40,23 (19,38)</td> <td>308</td> <td>39,60 (19,65)</td> </tr> <tr> <td>PGI-S (Schwere der Nachtsymptome)</td> <td>238</td> <td>3,30 (0,65)</td> <td>241</td> <td>3,25 (0,71)</td> </tr> <tr> <td>PGI-C (Veränderung der Nachtsymptome)</td> <td>236</td> <td>4,04 (0,81)</td> <td>240</td> <td>4,07 (0,71)</td> </tr> <tr> <td>PGA-S (Schwere der Tagessymptome)</td> <td>262</td> <td>4,35 (0,90)</td> <td>264</td> <td>4,32 (1,01)</td> </tr> <tr> <td>PGI-C (Veränderung der Tagessymptome)</td> <td>261</td> <td>4,02 (0,80)</td> <td>262</td> <td>3,99 (0,71)</td> </tr> </table> <p>IDSIQ: Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire; ISI: Insomnia Severity Index; LPS: Einschlaf latenz; PGA-S: Patient Global Scale of Disease Severity; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PGI-C: Patient Global Impression of Change; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ); WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn</p>	SDQ VAS Tagesaktivität	309	40,23 (19,38)	308	39,60 (19,65)	PGI-S (Schwere der Nachtsymptome)	238	3,30 (0,65)	241	3,25 (0,71)	PGI-C (Veränderung der Nachtsymptome)	236	4,04 (0,81)	240	4,07 (0,71)	PGA-S (Schwere der Tagessymptome)	262	4,35 (0,90)	264	4,32 (1,01)	PGI-C (Veränderung der Tagessymptome)	261	4,02 (0,80)	262	3,99 (0,71)				
SDQ VAS Tagesaktivität	309	40,23 (19,38)	308	39,60 (19,65)																										
PGI-S (Schwere der Nachtsymptome)	238	3,30 (0,65)	241	3,25 (0,71)																										
PGI-C (Veränderung der Nachtsymptome)	236	4,04 (0,81)	240	4,07 (0,71)																										
PGA-S (Schwere der Tagessymptome)	262	4,35 (0,90)	264	4,32 (1,01)																										
PGI-C (Veränderung der Tagessymptome)	261	4,02 (0,80)	262	3,99 (0,71)																										

Anhang

Tabelle 3: Subgruppenanalyse Teilnahme an Studie 303 ja/nein

Subgruppe Teilnahme an Studie 303 ^a	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^c					Behandlungseffekt ^d LSMWD [95 %-KI] p-Wert
	Baseline		12w		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		12w		Veränderung LSMW (SD)	
	N	MW(SD)	N	MW(SD)		N	MW(SD)	N	MW(SD)		
Morbidität – Klinische Endpunkte											
WASO ^b p-Wert der Interaktion: 0,8971											

Subgruppe Teilnahme an Studie 303 ^a	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^c					Behandlungseffekt ^d
	Baseline		12w		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		12w		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95 %-KI] p-Wert
	N	MW(SD)	N	MW(SD)		N	MW(SD)	N	MW(SD)		
nein	172	95,97 (39,25)	150	64,65 (37,27)	-30,36 (30,30)	252	101,75 (42,98)	226	85,13 (44,31)	-8,97 (30,64)	-21,4 [-27,25; -15,54] <0,0001
ja	137	94,87 (36,06)	137	65,89 (40,65)	-27,74 (26,80)	57	105,88 (29,1)	57	91,93 (38,09)	-7,34 (26,58)	-20,4 [-28,67; -12,13] <0,0001
LPS^b p-Wert der Interaktion: 0,1683											
nein	172	66,64 (39,36)	150	30,09 (20,69)	-34,00 (26,36)	252	66,41 (41,29)	226	43,67 (35,67)	-21,10 (26,51)	-12,9 [-18,01; -7,85] <0,0001
ja	137	59,82 (34,53)	137	30,47 (26,15)	-29,90 (21,54)	57	67,07 (32,53)	57	39,93 (28,23)	-23,60 (21,22)	-6,35 [-12,97; 0,28] 0,0605
Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte											
STST p-Wert der Interaktion: 0,2269											
nein	172	320,65 (49,79)	145	374,61 (70,89)	43,50 (43,28)	252	316,6 (52,55)	224	356,36 (73,92)	27,60 (43,65)	15,9 [7,62; 24,24] 0,0002
ja	137	303,79 (65,08)	133	368,0 (89,38)	55,70 (51,50)	57	312,73 (56,06)	53	357,72 (75,79)	29,70 (50,81)	26,0 [10,19; 41,81] 0,0014

Subgruppe Teilnahme an Studie 303 ^a	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^c					Behandlungseffekt ^d
	Baseline		12w		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		12w		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95 %-KI] p-Wert
	N	MW(SD)	N	MW(SD)		N	MW(SD)	N	MW(SD)		
IDSIQ Gesamtwert p-Wert der Interaktion: 0,7581											
nein	172	74,25 (26,45)	148	55,81 (27,78)	-13,60 (16,00)	251	73,14 (24,66)	223	61,88 (27,1)	-8,10 (16,00)	-5,49 [-8,55; -2,43] 0,0004
ja	137	74,86 (23,52)	134	52,79 (27,11)	-17,90 (17,21)	57	75,35 (24,68)	53	59,78 (30,98)	-11,40 (16,99)	-6,49 [-11,78; -1,21] 0,0163
IDSIQ Aufmerksamkeit/Kognition p-Wert der Interaktion: 0,8502											
nein	172	32,21 (11,0)	148	24,5 (11,73)	-5,83 (6,73)	251	32,13 (10,17)	223	26,75 (11,4)	-3,86 (6,78)	-1,97 [-3,26; -0,68] 0,0028
ja	137	32,39 (10,0)	134	23,01 (11,53)	-7,63 (7,19)	57	32,52 (10,58)	53	25,38 (12,91)	-5,38 (7,07)	-2,26 [-4,46; -0,06] 0,0446
IDSIQ Stimmung p-Wert der Interaktion: 0,6955											
nein	172	19,48 (8,98)	148	14,08 (9,04)	-3,89 (5,30)	251	18,96 (8,91)	223	16,51 (9,42)	-1,68 (5,34)	-2,21 [-3,23; -1,19] <0,0001
ja	137	20,1 (8,01)	134	13,94 (8,44)	-4,98 (5,44)	57	19,66 (8,17)	53	16,4 (9,76)	-2,39 (5,37)	-2,59 [-4,26; -0,92] 0,0025
IDSIQ Tagesschläfrigkeit p-Wert der Interaktion: 0,7079											
nein	172	22,56 (7,7)	148	17,23 (8,35)	-3,87 (4,64)	251	22,05 (6,86)	223	18,62 (7,6)	-2,56 (4,67)	-1,3 [-2,19; -0,41] 0,0042

Subgruppe Teilnahme an Studie 303 ^a	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^c					Behandlungseffekt ^d
	Baseline		12w		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		12w		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95 %-KI] p-Wert
	N	MW(SD)	N	MW(SD)		N	MW(SD)	N	MW(SD)		
ja	137	22,37 (6,56)	134	15,84 (7,92)	-5,31 (5,14)	57	23,17 (7,31)	53	18,0 (9,01)	-3,67 (5,06)	-1,64 [-3,22; -0,07] 0,0409
ISI p-Wert der Interaktion: 0,8366											
nein	171	18,74 (4,14)	150	11,73 (6,06)	-5,78 (4,84)	252	19,19 (4,0)	224	13,89 (5,9)	-4,06 (4,86)	-1,72 [-2,65; -0,78] 0,0003
ja	137	19,9 (3,72)	133	12,2 (6,5)	-6,31 (5,45)	57	19,09 (4,22)	57	13,6 (6,61)	-4,47 (5,37)	-1,84 [-3,51; -0,17] 0,0311
SDQ VAS Schlaftiefe p-Wert der Interaktion: 0,3638											
nein	172	38,85 (18,23)	145	54,86 (22,98)	12,83 (14,51)	252	36,15 (17,81)	224	48,48 (21,54)	8,24 (14,56)	4,59 [1,81; 7,37] 0,0012
ja	137	33,88 (16,11)	133	55,84 (23,4)	17,90 (16,97)	57	35,54 (19,39)	53	50,77 (25,33)	10,60 (16,69)	7,26 [2,06; 12,46] 0,0065
SDQ VAS Schlafqualität p-Wert der Interaktion: 0,2697											
nein	172	38,0 (17,63)	145	55,31 (22,31)	13,65 (14,52)	252	35,52 (17,44)	224	49,27 (21,69)	9,16 (14,57)	4,49 [1,71; 7,27] 0,0016
ja	137	34,02 (16,04)	133	56,93 (23,22)	18,40 (16,85)	57	35,93 (19,38)	53	51,13 (26,0)	10,70 (16,69)	7,66 [2,48; 12,83] 0,0040
SDQ VAS Wachheit am Tag p-Wert der Interaktion: 0,7113											

Subgruppe Teilnahme an Studie 303 ^a	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^c					Behandlungseffekt ^d
	Baseline		12w		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		12w		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95 %-KI] p-Wert
	N	MW(SD)	N	MW(SD)		N	MW(SD)	N	MW(SD)		
nein	172	39,95 (19,52)	148	55,08 (23,22)	11,20 (13,13)	251	39,14 (19,73)	223	51,1 (21,5)	7,90 (13,21)	3,28 [0,76; 5,8] 0,0107
ja	137	40,99 (20,42)	134	58,01 (22,88)	13,57 (14,86)	57	38,99 (21,89)	53	53,26 (25,5)	9,32 (14,57)	4,24 [-0,3; 8,79] 0,0668
SDQ VAS Tagesaktivität p-Wert der Interaktion: 0,3891											
nein	172	40,92 (19,56)	148	56,16 (22,96)	11,72 (13,31)	251	39,36 (19,15)	223	51,11 (21,78)	7,59 (13,39)	4,13 [1,57; 6,68] 0,0015
ja	137	39,38 (19,19)	134	59,02 (22,38)	15,88 (16,39)	57	40,64 (21,87)	53	53,71 (24,79)	9,41 (16,08)	6,46 [1,46; 11,47] 0,0117
PGI-S (Schwere der Nachtsymptome)^b p-Wert der Interaktion: 0,2515											
nein	138	3,28 (0,69)	121	2,41 (0,89)	-0,69 (0,68)	194	3,23 (0,73)	174	2,79 (0,84)	-0,35 (0,68)	-0,34 [-0,49; -0,19] <0,0001
ja	100	3,33 (0,59)	100	2,46 (0,85)	-0,75 (0,76)	47	3,36 (0,61)	44	2,66 (1,01)	-0,58 (0,76)	-0,18 [-0,44; 0,09] 0,1916
PGI-C (Veränderung der Nachtsymptome)^b p-Wert der Interaktion: 0,7952											
nein	137	4,1 (0,89)	120	3,02 (1,46)	-0,96 (1,07)	193	4,06 (0,71)	174	3,41 (1,22)	-0,51 (1,07)	-0,45 [-0,68; -0,22] 0,0002
ja	99	3,96 (0,68)	99	2,91 (1,36)	-0,96 (1,10)	47	4,09 (0,69)	44	3,3 (1,44)	-0,57 (1,11)	-0,39 [-0,78; -0,0] 0,0485

Subgruppe Teilnahme an Studie 303 ^a	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^c					Behandlungseffekt ^d
	Baseline		12w		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		12w		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95 %-KI] p-Wert
	N	MW(SD)	N	MW(SD)		N	MW(SD)	N	MW(SD)		
PGA-S (Schwere der Tagessymptome) p-Wert der Interaktion: 0,4089											
nein	148	4,32 (0,87)	125	3,15 (1,31)	-0,91 (1,06)	213	4,31 (0,98)	184	3,6 (1,21)	-0,57 (1,08)	-0,34 [-0,56; -0,12] 0,0028
ja	114	4,39 (0,95)	109	3,15 (1,35)	-0,99 (1,09)	51	4,35 (1,16)	47	3,34 (1,62)	-0,82 (1,08)	-0,17 [-0,53; 0,19] 0,3522
PGI-C (Veränderung der Tagessymptome) p-Wert der Interaktion: 0,7839											
nein	147	4,02 (0,85)	124	3,04 (1,4)	-0,84 (1,05)	211	3,95 (0,7)	183	3,39 (1,2)	-0,44 (1,06)	-0,4 [-0,62; -0,18] 0,0004
ja	114	4,03 (0,75)	109	3,02 (1,39)	-1,02 (1,06)	51	4,16 (0,76)	47	3,36 (1,47)	-0,53 (1,05)	-0,49 [-0,84; -0,14] 0,0065
Unerwünschte Ereignisse											
SDQ VAS Morgendliche Schläfrigkeit p-Wert der Interaktion: 0,8714											
nein	172	37,59 (17,91)	145	52,34 (22,98)	11,04 (12,81)	252	37,04 (18,33)	224	48,52 (20,54)	7,41 (12,91)	3,63 [1,18; 6,09] 0,0037
ja	137	38,63 (19,86)	133	54,1 (23,02)	12,52 (14,05)	57	37,26 (21,87)	53	50,48 (26,21)	9,14 (13,82)	3,37 [-0,92; 7,67] 0,1231

Subgruppe Teilnahme an Studie 303 ^a	Daridorexant 50 mg				Veränderung LSMW (SD)	Best-Supportive-Care ^c				Veränderung LSMW (SD)	Behandlungseffekt ^d LSMWD [95 %-KI] p-Wert
	Baseline		12w			Baseline		12w			
	N	MW(SD)	N	MW(SD)		N	MW(SD)	N	MW(SD)		
<p>a: Für die Subgruppe wurden lediglich Daten der ersten 12 Wochen berücksichtigt.</p> <p>b: Der Endpunkt wird nur in der Studie 301 berichtet.</p> <p>c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>d: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).</p> <p>Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.</p> <p>12w: 12 Wochen; IDSIQ: Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire; ISI: Insomnia Severity Index; KI: Konfidenzintervall; LPS: Einschlafzeit; LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; PGA-S: Patient Global Scale of Disease Severity; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PGI-C: Patient Global Impression of Change; SD: Standardabweichung; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ); WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn</p>											

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation – Studien 301 und 303

	Studie 301 ^a					
	ITT-Gesamtpopulation		Keine Teilnahme an Studie 303		Teilnahme an Studie 303	
	Daridorexant 50 mg N = 310	Best-Supportive-Care N = 310	Daridorexant 50 mg N = 173	Best-Supportive-Care N = 253	Daridorexant 50 mg N = 137	Best-Supportive-Care N = 57
Alter (in Jahren)						
Durchschnitt (SD)	55,5 (15,3)	55,1 (15,4)	54,4 (16,4)	54,3 (15,7)	56,9 (13,6)	58,6 (13,2)
Median (Min; Max)	58 (21; 86)	58 (19; 83)	57 (21; 86)	58 (19; 82)	59 (22; 81)	63 (30; 83)
Q1; Q3	44; 68	44; 68	42; 67	42; 68	48; 68	51; 69
Alter (in Jahren) [n (%)]						
< 18	0	0	0	0	0	0
18 ≤ 65	189 (61,0)	188 (60,6)	106 (61,3)	157 (62,1)	83 (60,6)	31 (54,4)
65 ≤ 75	102 (32,9)	105 (33,9)	56 (32,4)	83 (32,8)	46 (33,6)	22 (38,6)
75 ≤ 85	18 (5,8)	17 (5,5)	10 (5,8)	13 (5,1)	8 (5,8)	4 (7,0)
≥ 85	1 (0,3)	0	1 (0,6)	0	0	0
Altersschichtung (in Jahren) [n (%)]						
< 65	189 (61,0)	188 (60,6)	106 (61,3)	157 (62,2)	83 (60,6)	31 (54,4)
≥ 65	121 (39,0)	122 (39,4)	67 (38,7)	96 (37,9)	54 (39,4)	26 (45,6)
Geschlecht [n (%)]						
Männlich	111 (35,8)	100 (32,3)	72 (41,6)	83 (32,8)	39 (28,5)	17 (29,8)
Weiblich	199 (64,2)	210 (67,7)	101 (58,4)	170 (67,2)	98 (71,5)	40 (70,2)
Ethnie [n (%)]						
Lateinamerikanisch	44 (14,2)	51 (16,5)	25 (14,5)	44 (17,4)	19 (13,9)	7 (12,3)
Nicht-lateinamerikanisch	265 (85,5)	259 (83,5)	147 (85,0)	209 (82,6)	118 (86,1)	50 (87,7)
Unbekannt	1 (0,3)	0	1 (0,6)	0	0	0

	Studie 301 ^a					
	ITT-Gesamtpopulation		Keine Teilnahme an Studie 303		Teilnahme an Studie 303	
	Daridorexant 50 mg N = 310	Best-Supportive-Care N = 310	Daridorexant 50 mg N = 173	Best-Supportive-Care N = 253	Daridorexant 50 mg N = 137	Best-Supportive-Care N = 57
Hautfarbe [n (%)]						
Hell	274 (88,4)	278 (89,7)	153 (88,4)	225 (88,9)	121 (88,3)	53 (93,0)
Nicht-hell	36 (11,6)	32 (10,3)	20 (11,6)	28 (11,1)	16 (11,7)	4 (7,0)
Herkunftsregion [n (%)]						
Europa	207 (66,8)	205 (66,1)	110 (63,6)	168 (66,4)	97 (70,8)	37 (64,9)
Nicht-Europa	103 (33,2)	105 (33,9)	63 (36,4)	85 (33,6)	40 (29,2)	20 (35,1)
Body-Mass-Index (kg/m²) [n (%)]						
< 25	127 (41,0)	118 (38,1)	67 (38,7)	95 (37,5)	60 (43,8)	23 (40,4)
25-30	128 (41,3)	135 (43,5)	69 (39,9)	112 (44,3)	59 (43,1)	23 (40,4)
> 30	55 (17,7)	57 (18,4)	37 (21,4)	46 (18,2)	18 (13,1)	11 (19,3)
Durchschnitt (SD)	21,06 (2,96)	20,91 (3,15)	20,84 (3,02)	20,98 (2,97)	21,19 (2,92)	20,77 (3,54)
ISI (Insomnia Severity Index) [n (%)]						
≥ 22	129 (41,6)	132 (42,6)	67 (38,7)	107 (42,3)	62 (45,3)	25 (43,9)
< 22	181 (58,4)	178 (57,4)	106 (61,3)	146 (57,5)	75 (54,7)	32 (56,1)
ISI (Insomnia Severity Index)						
Durchschnitt (SD)	N = 308	N = 309	N = 171	N = 252	N = 137	N = 57
	19,25 (3,99)	19,17 (4,03)	18,74 (4,14)	19,19 (4,0)	19,9 (3,72)	19,09 (4,22)
a: In den Studien 301 und 303 wurden mehrere Dosierungen von Daridorexant untersucht. Für dieses Dossier sind lediglich die Erkenntnisse zu der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg relevant. Die Ergebnisse für die Behandlungsgruppen mit 5 mg, 10 mg und 25 mg werden nicht berichtet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Daridorexant herangezogen. ISI: Insomnia Severity Index; ITT: Intention-To-Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Studienteilnehmenden in der Analysepopulation; SD: Standardabweichung; Q1/Q3: unteres/oberes Quartil						

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 32 (Daridorexant). 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 32 (Daridorexant). 2023.
3. Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Daridorexant (QUVIVIQ®). Modul 4 A. Chronische Insomnie (Gesamtes Anwendungsgebiet). 2024.
4. Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Fachinformation QUVIVIQ (Daridorexant) 25 mg/50 mg Filmtabletten. Stand der Information: April 2024. 2024.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Daridorexant (Insomnie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024.
6. Bundessozialgericht. Urteil vom 12.08.2021, B 3 KR 3/20 R - Rn. 31. 2021.
7. Riemann D, Espie CA, Altena E, Arnardottir ES, Baglioni C, Bassetti CLA, et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res.* 2023.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016. 2017.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Daridorexant (D-891). 2023.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Daridorexant (Schlafstörungen). 2023.
11. Baglioni C, Altena E, Bjorvatn B, Blom K, Bothelius K, Devoto A, et al. The European Academy for Cognitive Behavioural Therapy for Insomnia: An initiative of the European Insomnia Network to promote implementation and dissemination of treatment. *J Sleep Res.* 2020;29(2):e12967.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2023-B-225 Daridorexant. 2023.
13. Idorsia Pharmaceuticals Ltd. Clinical Study Report ID-078A301: Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, polysomnography study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult and elderly subjects with insomnia disorder. 2020.

14. Idorsia Pharmaceuticals Ltd. Clinical Study Report ID-078A302: Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, polysomnography study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult and elderly subjects with insomnia disorder. 2020.
15. Idorsia Pharmaceuticals Ltd. Clinical Study Protocol ID-078A303. Multi-center, double-blind, parallel-group, randomized, placebo-controlled, three doses, 40-week extension to studies ID-078A301 and ID-078A302 to assess the long-term safety and tolerability of ACT-541468 in adult and elderly subjects with insomnia disorder. Final Version 3. 2020.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. Am-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-225. 2023.
17. Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience*. 2002;111(2):231-9.
18. Heidbreder A, Kunz D, Young P, Benes H, Chalet F-X, Vaillant C, et al. Insomnie in Deutschland – massive Unterversorgung? Insomnia in Germany—massively inadequate care?: Ergebnisse einer prospektiv geplanten Subgruppenanalyse der National Health and Wellness Survey (NHWS) Results of a prospectively planned subgroup analysis of the National Health and Wellness Survey (NHWS). *Somnologie*. 2024.
19. European Medicines Agency (EMA). Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia. 2011.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. Stand: 15. Juni 2024. 2024.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Daridorexant (Schlafstörungen). 2023.
22. Jiang B, He D, Guo Z, Gao Z. Dynamic features of placebo effects addressing persistent insomnia disorder: A meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Sleep Res*. 2020;29(4):e12997.
23. Perlis ML, McCall WV, Jungquist CR, Pigeon WR, Matteson SE. Placebo effects in primary insomnia. *Sleep Med Rev*. 2005;9(5):381-9.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.
25. Idorsia Pharmaceuticals Ltd. Clinical Study Report ID-078A303: Multi-center, double-blind, parallel-group, randomized, placebo-controlled, three doses, 40-week extension to studies ID-078A301 and ID-078A302 to assess the long-term safety and tolerability of ACT-541468 in adult and elderly subjects with insomnia disorder. 2021.

26. European Medicines Agency (EMA). QUVIVIQ (Daridorexant): EPAR - Product information. Stand der Information: Mai 2024. 2024.
27. American Psychiatric Association D-TF. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. 2013:xliv, 947-xliv, .
28. Idorsia Pharmaceuticals Ltd. Clinical Study Protocol ID-078A301: Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, polysomnography study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult and elderly subjects with insomnia disorder Version 4. 2018.
29. Hird EJ, Diederer K, Leucht S, Jensen KB, McGuire P. The Placebo Effect in Psychosis: Why It Matters and How to Measure It. *Biological Psychiatry Global Open Science*. 2023;3(4):605-13.
30. Cao B, Liu YS, Selvitella A, Librenza-Garcia D, Passos IC, Sawalha J, et al. Differential power of placebo across major psychiatric disorders: a preliminary meta-analysis and machine learning study. *Sci Rep*. 2021;11(1):21301.
31. Bélanger L, Vallières A, Ivers H, Moreau V, Lavigne G, Morin CM. Meta-analysis of sleep changes in control groups of insomnia treatment trials. *J Sleep Res*. 2007;16(1):77-84.
32. Food and Drug Administration (FDA). Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Determination of Effectiveness of Human Drugs and Biological Products Guidance for Industry. 2019. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/121320/download>. [Zugriff am: 20.06.2024]

5.2 Stellungnahme von Hr. Dr. Stefan Ries, NeuroCentrum Odenwald, 64711 Erbach

Datum	18 Juni 2024
Stellungnahme zu	Daridorexant/Quviviq
Stellungnahme von	Hr. Dr. Stefan Ries, NeuroCentrum Odenwald, 64711 Erbach

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Dr. Stefan Ries, NeuroCentrum Odenwald, 64711 Erbach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>bei der Diskussion über den Nutzen von Daridorexant muss aus der Sicht eines niedergelassenen Neurologen die aktuell bestehende Versorgungsrealität in Deutschland maßgeblich in Betracht gezogen werden.</p> <p>Als großes neurologisches Versorgungszentrum (NeuroCentrum Odenwald) in Südhessen sehen wir mit insgesamt 10 Ärzten ca. 20 Patienten mit Schlafstörungen pro Woche. Diese Patienten kommen in die fachärztliche Versorgung, weil sie einen erheblichen Leidensdruck haben. Darüber hinaus führt die Schlafstörung bei den Betroffenen zu einer geminderten Leistungsfähigkeit in Beruf und im Alltag. Oft entstehen durch die Schlafstörungen Folgeerkrankungen wie Depressionen und Burnout. Häufig müssen Krankschreibungen erfolgen, weil die Störung des Nachtschlafes zu einer Minderung der Leistungsfähigkeit führt.</p> <p>Wir müssen den betroffenen Menschen helfen!</p> <p>Aktuell wird empfohlen eine kognitive Verhaltenstherapie auf den Weg zu bringen. Dies ist im Versorgungsalltag häufig gar nicht und wenn überhaupt mit erheblichen Wartezeiten realisierbar. Diese Wartezeiten können wir nicht hinnehmen. Je länger eine Schlafstörung besteht, das gilt auch für viele andere neurologische und psychiatrische Erkrankungen, umso mehr droht eine Chronifizierung. Und umso schwieriger wird es den Betroffenen im Verlauf zu helfen.</p>	<p>Es liegt Evidenz für die Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I) vor. Die Äußerungen der Fachgesellschaften stützen die Empfehlungen zur Durchführung einer KVT-I. Gemäß der Arzneimittel-Richtlinie ist vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nichtmedikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und der</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. Stefan Ries, NeuroCentrum Odenwald, 64711 Erbach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Natürlich finden verhaltenstherapeutische Beratungsgespräche statt, sind aber stets in einem Gesamtbehandlungskonzept eingebunden.</p> <p>Wünschenswert wäre eine engmaschige Betreuung der Patienten wie dies z. B. in den hier zur Diskussion stehenden Studien bereits erfolgt ist. Das ist aber im klinischen Alltag leider nicht realisierbar.</p> <p>Wir müssen Menschen mit Insomnie in zeitnah helfen!</p> <p>Viele Menschen die mit Schlafstörung zu uns kommen erhalten bereits Substanzen. Viele von diesen sind schädlich. Einige machen abhängig (Benzodiazepine, Z Substanzen). Andere erhöhen das Demenzrisiko bzw. verstärken die Symptome einer Demenz (anticholinerg Antidepressiva). Viele sedierende Medikamente erhöhen die Sturzgefahr. Die „off-label“ eingesetzten Substanzen erhöhen sehr häufig die sogenannte QTc-Zeit und führen damit zu einem erhöhten Risiko für lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen (Antidepressiva und Antipsychotika). Da viele Substanzen eine sehr lange Wirkdauer haben besteht auch am Morgen noch eine sedierende Wirkung. Dies erhöht das Risiko im Straßenverkehr im Beruf und im Alltag allgemein.</p> <p>Wir brauchen Substanzen die unseren Patienten nicht schaden!</p> <p>Unsere Patienten kommen zu uns, weil sie eine Linderung ihres Leidens erfahren wollen. Die zur Konsultation führenden Ein- und Durchschlafstörungen führen bei Ihnen zu einem erheblichen Leidensdruck durch den gestörten Nachtschlaf und zu Leistungseinbußen am Tag mit nicht unerheblichen Arbeitsausfällen und Folgeerkrankungen wie Depressionen und Angst und Burnout.</p>	<p>Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.</p> <p>Im Verlauf der Langzeittherapie kann zudem für die Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten angezeigt sein.</p> <p>Insgesamt liegen somit für die Nutzenbewertung von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, keine geeigneten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. Stefan Ries, NeuroCentrum Odenwald, 64711 Erbach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wir brauchen moderne schlafverbessernde Substanzen wie z. B. Daridorexant!</p> <p>Hochachtungsvoll</p> <p>Dr. med. Stefan Ries Facharzt für Neurologie</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Dr. Stefan Ries, NeuroCentrum Odenwald, 64711 Erbach

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme von Dr. Dieter Kunz – Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)

Datum	18. Juni 2024
Stellungnahme zu	Daridorexant/Quviviq
Stellungnahme von	PD Dr. Dieter Kunz – Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Dieter Kunz – Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>ich plane, an der öffentlichen mündlichen Anhörung am 08.07.2024 für die DGAUM teilzunehmen.</p> <p>Als Diskussionspunkte bringe ich ein:</p> <ul style="list-style-type: none">- Zielgruppe der Behandlung sind Patienten mit <i>Insomnische Störung</i> (ICD-11: 7-A-00); bisherige Argumentation z.B. des IQVIQ basiert auf <i>nicht-organische Insomnie</i> (ICD-10: F 51.0); unter einer Insomnischen Störung leiden ca 10 Prozent einer Normalbevölkerung- die Wirksamkeit einer KVT-I für die Insomnische Störung ist bislang kaum untersucht, erscheint zweifelhaft- der Suchtreport der Bundesregierung weist seit 10 Jahren jährlich darauf hin, daß mindestens 1.5 Millionen Deutsche abhängig von Schlafmitteln sei - in erster Linie Z-Substanzen; dies beschreibt einen wesentlichen unmet medical need- als best supportive care in den Studien 301 und 303 wird gefordert kurzzeitige Behandlung mit z.B. Z-Substanzen; viele der eingeschlossenen Patienten gehören zu der Gruppe oben mit langer Erfahrung bzgl. Z-Substanzen; diesen eine Substanz anzubieten mit potentieller Suchtgefahr erscheint ungeeignet <p>Bis kommenden Montag habe ich nur eingeschränkten Zugriff auf meinen Arbeitsplatz. Bitte entschuldigen Sie die Form meiner Stellungnahme.</p> <p>Für die weiteren notwendigen Schritte meinerseits wäre ich Ihnen für Rückmeldung dankbar.</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daridorexant (Quviviq) gemäß Fachinformation: Quviviq wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.</p> <p>Insgesamt ist festzustellen, dass keine aussagekräftige Evidenz für die Langzeittherapie von Schlafstörungen vorliegt. Zudem sind Zulassungseinschränkungen zu berücksichtigen. Daher kommt der G-BA zu dem Ergebnis, für das vorliegende Anwendungsgebiet der Langzeittherapie von Schlafstörungen Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Verlauf der Langzeittherapie kann zudem für die Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten angezeigt sein. Darüber hinaus liegt Evidenz für die Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I) vor.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Dieter Kunz – Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gruß, PD. Dr. Dieter Kunz	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Dieter Kunz – Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	20.06.2024
Stellungnahme zu	Daridorexant/QUVIVIQ Verfahrensnummer: 2024-03-01-D-1047
Stellungnahme von	Eisai GmbH Edmund-Rumpler-Straße 3 60549 Frankfurt am Main

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Eisai vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen den dualen Orexin-Rezeptor-Antagonisten DAYVIGO® (Lemborexant). Für die Behandlung von Erwachsenen mit Insomnie ist DAYVIGO® bereits in einigen Ländern wie Japan, China, Kanada und USA zugelassen.</p> <p>Bei QUVIVIQ handelt es sich ebenfalls um einen dualen Orexin-Rezeptor-Antagonisten. (Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH 2024)</p> <p>Das Anwendungsgebiet von QUVIVIQ lautet:</p> <p>„QUVIVIQ wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.“ (Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH 2024)</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Daridorexant/QUVIVIQ im Anwendungsgebiet Schlafstörungen (Insomnie) betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>In Teil II Kapitel 1.3 des IQWiG Berichtes Nr. 1790 stellt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die von dem Hersteller Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH vorgenommene</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ableitung der Zielpopulation für Daridorexant dar und bewertet diese Vorgehensweise. Nach den Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers ergibt sich eine Spanne von 8.296 bis 218.465 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. (IQWiG 2024)</p> <p>Das IQWiG bewertete die Angabe des pU insgesamt als unsicher aufgrund der fehlenden Eingrenzung auf eine vorherige Kognitive Verhaltenstherapie (KVT-I), die Einschränkung auf den Diagnosecode F51.0 und die Eingrenzung auf diejenigen mit einer AU-Diagnose in der Untergrenze. (IQWiG 2024)</p> <p>Der Kommentar ist insoweit nicht nachvollziehbar, da das IQWiG nicht explizit ausführt, in welchem konkreten Ausmaß die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleitete Zielpopulation von den nach Ansicht des IQWiG zu erwarteten Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation abweichen.</p> <p>Das IQWiG führt hierzu keine ausreichenden Daten und Referenzen an. Eisai bittet um eine Konkretisierung (inklusive Quellenangaben) des Kommentars, damit diese Einschätzung nachvollzogen werden kann.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier zugrunde gelegt. Diese basieren u.a. auf der Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Insomnie anhand von Daten eines Gesundheitsreports der Barmer mit dem Schwerpunktthema Schlafstörungen und einer Hochrechnung auf das Jahr 2024 anhand von Daten eines Gesundheitsreportes der DAK Gesundheit. Bei dieser Herangehensweise ergeben sich Unsicherheiten durch die fehlende Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit einer nicht-medikamentösen Vortherapie und den der Berechnung der Prävalenz zugrunde gelegten Definitionskriterien für Insomnie. Insgesamt sind die Angaben daher mit Unsicherheiten behaftet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH (2024): Fachinformation QUVIVIQ 25 mg/50 mg Filmtabletten. Stand April 2024. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/>, zuletzt geprüft am 06.06.2024.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): A24-24 - Daridorexant (Insomnie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - IQWiG-Berichte – Nr. 1790. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7529/2024-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daridorexant_D-1047.pdf, zuletzt geprüft am 06.06.2024.

5.5 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	20.06.2024
Stellungnahme zu	Daridorexant – Quviviq 2024-03-01-D-1047
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 03.06.2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Daridorexant im folgenden Anwendungsgebiet:</p> <p>Daridorexant wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben (Europäische Kommission, 2024; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daridorexant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt (Europäische Kommission, 2024; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024).</p> <p>Als forschendes Unternehmen ist Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt), Teil der weltweiten Anstrengungen hinsichtlich der Behandlung von psychischen Erkrankungen. Die Initiativen von BI beinhalten auch die Forschung und Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung von Schlafstörungen. BI ist Zulassungsinhaber des Arzneimittels Brotizolam (Lendormin[®]), das zur kurzzeitigen Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen eingesetzt wird [(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018)].</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Daridorexant.</p>	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Die Beteiligung der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis wird durch das Gesetzliche Stellungnahmeverfahren gemäß 5. Kapitel § 19 Verfahrensordnung des G-BA gewährleistet.</p>
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es</p>	<p>Die zusammengefassten Angaben sind dem Abschnitt 2 „Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)“ der Nutzenbewertung des IQWiG zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.	
3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten Nach Auffassung von BI ist es unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Auch hier wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert. Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der Patientenvertreter auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.	Die Beteiligung von Betroffenen ist über die Patientenvertretung im G-BA gewährleistet.
4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen. Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.	Die schriftlich und mündlich abgegebenen Stellungnahmen werden in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- [1]. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. (2018). Lendormin - Fachinformation. Retrieved June 20, 2024, from <https://www.fachinfo.de/pdf/001237>
- [2]. Europäische Kommission. (2024). Quviviq - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved June 17, 2024, from https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/quviviq-epar-product-information_de.pdf
- [3]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2024). Daridorexant (Insomnie). Retrieved June 17, 2024, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7529/2024-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daridorexant_D-1047.pdf

5.6 Stellungnahme der Dt. Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) e.V.

Datum	21.06.2024
Stellungnahme zu	Daridorexant (Quviviq)
Stellungnahme von	<i>Dt. Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) e.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dt. Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) e.V. sieht einen dringenden klinischen Bedarf an einer Langzeittherapie für chronische Insomnie. Es ist essenziell, dass eine Pharmakotherapie verfügbar ist, deren Wirkung langfristig anhält, ohne dass eine Toleranzentwicklung erfolgt. Eine solche Medikation sollte ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil mit wenig Nebenwirkungen haben, keine Abhängigkeit und auch keine Rebound-Insomnie nach Absetzen verursachen.</p>	
<p>Die Ergebnisse aus den publizierten Langzeitstudien (über 52 Wochen und auch über 3 Monate, Referenzen 1+2) unterstützen die Anwendung von Daridorexant im Rahmen einer Langzeittherapie bei chronischer Insomnie.</p>	
<p>Best supportive care ist aus klinischer Sicht die einzig angemessene Vergleichstherapie für Daridorexant.</p>	<p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Langzeittherapie von Schlafstörungen wird Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte,</p>

Stellungnehmer: Dt. Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
<p>Eine kognitive Verhaltenstherapie (KVT) für chronische Insomnie ist in der Regelversorgung in Deutschland nicht verfügbar. Dennoch haben nahezu alle Patientinnen und Patienten, die sich schlafmedizinisch wegen einer chronischen Insomnie vorstellen, bereits einzelne Module dieser Therapie (z.B. Schlafhygiene, Stimuluskontrolle etc.) ohne suffizienten Effekt durchlaufen.</p>	<p>Es liegt Evidenz für die Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I) vor. Gemäß der Arzneimittel-Richtlinie ist vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nichtmedikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dt. Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 21ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Studienteilnehmer sollten vorher eine KVT-I absolviert haben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Studienteilnehmer müssen vor ihrer Aufnahme in die Studie keine Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I) absolviert haben.</p> <p>Dies basiert auf folgenden Gründen: KVT-I ist in Deutschland nicht flächendeckend verfügbar. Betroffene mit ausgeprägter chronischer Insomnie haben bereits einzelne Module einer KVT-I durchlaufen, wie beispielsweise Schlafhygiene, Entspannungstechniken oder KVT-I-basierte Interventionen (z.B. digitale Gesundheitsanwendungen)</p>	<p>Gemäß der Arzneimittel-Richtlinie ist vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nichtmedikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.</p>

Stellungnehmer: Dt. Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 21ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Eine medikamentöse Kurzzeittherapie soll während der Studie möglich sein (4 Wochen).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Während der Studie soll keine additive Pharmakotherapie gegen Insomnie erfolgen.</p> <p>Dies basiert auf folgenden Gründen: Es gibt außer Daridorexant keine zugelassene Pharmakotherapie für die Langzeittherapie. Wenn Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten (z.B. Zolpidem oder Zopiclon) wirken, muss die Verordnung in den meisten Fällen gemäß An-</p>	<p>Im Verlauf der Langzeittherapie kann zudem für die Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten angezeigt sein.</p>

Stellungnehmer: Dt. Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lage III der Arzneimittelrichtlinie (Referenz 3) nach 4 Wochen (inklusive Ein- und Ausschleich-Phase) beendet werden. Die in der aktuellen europäischen Leitlinie referenzierten Studien über eine medikamentöse Kurzzeittherapie mit diesen Substanzen (als Monotherapie oder sequentielle Therapie gemeinsam mit der KVT-I) gehen über diesen Zeitraum z.T. stark hinaus (Referenz 4). Außerdem wird auch in der klinischen Praxis zu Beginn einer medikamentösen Therapie nicht empfohlen, diese zu kombinieren. Eine medikamentöse Kombinationstherapie ist die letzte Option, wenn alle verfügbaren Wirkstoffe als Einzeltherapie nicht wirken.	
S. 22ff	Anmerkung: Die Studien 301 und 303 können nicht zusammengefasst werden.	

Stellungnehmer: Dt. Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Studien 301 und 303 können zusammengeführt werden, um einen positiven Langzeiteffekt zu dokumentieren.</p> <p>Dies basiert auf folgenden Gründen: Aus klinischer Sicht genügt bereits der anhaltende Effekt über 3 Monate (Studie 301, Referenz 1), um einen positiven Langzeiteffekt zu bestätigen. Gemäß Anlage III der Arzneimittelrichtlinie (Referenz 3) kann praktisch keine andere schlaffördernde Medikation als Daridorexant für länger als 4 Wochen verschrieben werden – zumal eine medikamentöse Kurzzeittherapie (inklusive Ein- und Ausschleich-Phase) bei einer chronischen Insomnie kaum eine langfristige Wirkung zeigen kann. Die zusammengefassten Langzeiteffekte beider Studien für Daridorexant</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehmen Auswertungen heran, die die Studien 301 und 303 als durchgängige Studie mit einer additiven Behandlungsdauer von 52 Wochen betrachten und Daridorexant mit Placebo vergleichen. Dieses Vorgehen ist aus methodischen Gründen nicht sachgerecht. Durch den hohen Anteil von Abbrechern nach dem Abschluss der 12-wöchigen Behandlungsphase der Studie 301 ist das Intention-To-Treat-(ITT)-Prinzip beim Übergang der Studienteilnehmenden in die Studie 303 in dem Maße verletzt, dass nicht von rein zufallsbasierten Abbrüchen ausgegangen werden kann: Von 310 dem Daridorexant 50 mg-Arm der Studie 301 zugeteilten Patientinnen und Patienten gingen nur 137 Patientinnen und Patienten (44,2 %) in die Extensionsstudie 303 über; in den Placeboarm der Studie 303 wurden lediglich 57 der initial 310 dem Placeboarm der Studie 301 zugeteilten Patientinnen und Patienten (18,4 %) aufgenommen. Angaben zu den Gründen, warum ein Großteil der Patientinnen und</p>

Stellungnehmer: Dt. Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	über 52 Wochen (Referenz 1+2) sind daher aus klinischer und medizin-wissenschaftlicher Sicht beeindruckend.	Patienten der Studie 301 nicht in die Studie 303 übergegangen ist, liegen nicht vor. Folglich sind die gemeinsamen Auswertungen der Studien 301 und 303 über eine additive Studiendauer von 52 Wochen nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Daridorexant geeignet.

Literaturverzeichnis

- 1) 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 Neurol.* 2022 Feb;21(2):125-139.7
- 2) Kunz D, Dauvilliers Y, Benes H, García-Borreguero D, Plazzi G, Seboek Kinter D, Coloma P, Rausch M, Sassi-Sayadi M, Thein S. Long-Term Safety and Tolerability of Daridorexant in Patients with Insomnia Disorder. *CNS Drugs.* 2023 Jan;37(1):93-106.
- 3) https://www.g-ba.de/downloads/83-691-855/AM-RL-III-Verordnungeinschraenkungen_2023-11-11.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2024
- 4) Riemann D, Espie CA, Altena E, Arnardottir ES, Baglioni C, Bassetti CLA, Bastien C, Berzina N, Bjorvatn B, Dikeos D, Dolenc Groselj L, Ellis JG, Garcia-Borreguero D, Geoffroy PA, Gjerstad M, Gonçalves M, Hertenstein E, Hoedlmoser K, Hion T, Holzinger B, Janku K, Jansson-Fröjmark M, Järnefelt H, Jernelöv S, Jennum PJ, Khachatryan S, Krone L, Kyle SD, Lancee J, Leger D, Lupusor A, Marques DR, Nissen C, Palagini L, Paunio T, Perogamvros L, Pevernagie D, Schabus M, Shochat T, Szentkiralyi A, Van Someren E, van Straten A, Wichniak A, Verbraecken J, Spiegelhalder K. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res.* 2023 Dec;32(6):e14035.

5.7 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

Datum	17.06.2024
Stellungnahme zu	Daridorexant
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Geriatrie DGG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Helmut Fronhofen, Deutsche Gesellschaft für Geriatrie DGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Prof. Dr. Helmut Fronhofen	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Helmut Fronhofen, Deutsche Gesellschaft für Geriatrie DGG

Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Schlafstörungen gehören zu den häufigen Komorbiditäten im höheren Lebensalter. Schlaflosigkeit (Insomnie) und Schlafbezogene Atmungsstörungen sind dabei die häufigsten Entitäten. Die Folgen unbehandelter Schlafstörungen sind vielfältig und umfassen kognitive und funktionelle Probleme einschließlich eines erhöhten Sturzrisikos.</i></p> <p><i>Die Grundlage der Behandlung einer Insomnie ist die kognitive Verhaltenstherapie bei Insomnie (KVT-I) (Riemann et al. 2023). Neben der geringen Verfügbarkeit von KVT-I im klinischen Alltag lässt sich eine KVT-I bei älteren gebrechlichen (frail) Menschen aufgrund deren funktioneller Einschränkungen kaum realisieren. Dies spiegelt sich auch in der Verordnungsrates von Hypnotika in dieser Personengruppe wider. Die Mehrzahl der verfügbaren Hypnotika ist nur für eine kurzzeitige Anwendung (in der Regel 4 Wochen) zugelassen. Die klinische Alltagsrealität zeigt jedoch eine deutlich längere Verordnungsdauer. Zudem sind Hypnotika (Benzodiazepine und Z-Substanzen) bei Vorliegen einer obstruktiven Schlafapnoe – von der viele ältere Menschen betroffen sind (Mangione et al. 2022)</i></p>	<p>Gemäß der Arzneimittel-Richtlinie ist vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nichtmedikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.</p> <p>Im Verlauf der Langzeittherapie kann zudem für die Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten angezeigt sein.</p>

<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
<p><i>– kontraindiziert. Darüber hinaus zeigen diese häufiger verordneten Hypnotika ungünstige Wirkungen wie u. a. Gangunsicherheit, Stürze und eine erhöhte Mortalität (Kripke et al. 2016).</i></p> <p><i>Hypnotika werden daher in mehreren Skalen zur Beurteilung der Eignung von Medikamenten (Beers, PRISCUS, FORTA) für ältere Menschen kritisch gesehen.</i></p> <p><i>Daridorexant unterscheidet sich als zugelassenes Hypnotikum von Benzodiazepinen und Z-Substanzen im Wirkmechanismus, im Nebenwirkungsprofil und in der zugelassenen Anwendungsdauer.</i></p> <p><i>Daridorexant hat gerade für ältere Menschen ein günstiges Nebenwirkungsprofil, da es keinen ungünstigen Einfluss bei der im höheren Lebensalter häufig vorliegenden obstruktiven Schlafapnoe in leichter oder moderater Form hat (Boof et al. 2021), Kognition, Gehfähigkeit nicht beeinträchtigt und das Sturzrisiko nicht erhöht (DeCrescenzo et al. 2022).</i></p> <p><i>Zusammenfassend hat nach aktuellem Kenntnisstand Daridorexant im Bereich der Altersmedizin zahlreiche Vorteile. Es besteht ein Bedarf für eine pharmakologische Behandlung der Insomnie bei älteren Menschen mit belegter Wirksamkeit, Zulassung über einen längeren Zeitraum und günstigem Nebenwirkungsprofil. In all diesen</i></p>	<p>Im Verlauf der Langzeittherapie kann zudem für die Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten angezeigt sein.</p> <p>Insgesamt liegen für die Nutzenbewertung von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, keine geeigneten Daten vor. Der Zusatznutzen von Daridorexant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Helmut Fronhofen, Deutsche Gesellschaft für Geriatrie DGG

Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Kriterien unterscheidet sich Daridorexant von allen anderen verfügbaren Hypnotika und stellt damit eine relevante Verbesserung bei der pharmakologischen Behandlung der Insomnie im höheren Lebensalter dar.</i>	
Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Riemann et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023 J Sleep Res 2023; 32: e14035

Mangione et al. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement.
US Preventive Services Task Force. JAMA 2022; 328: 1945-1950

Kripke DF. Mortality Risk of Hypnotics: Strength and Limits of Evidence Drug Saf 2016; 39: 93-107

Boof et al. Effect of the new dual orexin receptor antagonist daridorexant on nighttime respiratory function and sleep in patients with mild and moderate obstructive sleep apnea. Sleep. 2021; 44:zsaa275. doi: 10.1093/sleep/zsaa275

De Crescenzo et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2022; 400: 170-184.

5.8 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Datum	24.Juni.2024
Stellungnahme zu	Daridorexant
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daridorexant hat gegenüber anderen Medikamenten zur Behandlung der Insomnie einen Zusatznutzen	Insgesamt liegen für die Nutzenbewertung von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, keine geeigneten Daten vor.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>KVTi:</p> <p>In den internationalen und nationalen Insomnie Leitlinien wird die KVTi als First-line Therapie. Es wird geschätzt, dass nur ca. 10% der an chronischer Insomnie erkrankten Patienten mit KVTi behandelt werden können (1). In einer prospektiven Studie (2) berichteten 71,8 % der Menschen, die eine ärztlich gesicherte Diagnose einer Insomnie angaben, dass sie niemals verschreibungspflichtige Medikamente eingenommen hatten. Der Median der Krankheitsdauer lag bei 5.5 Jahren. Mehr als 50% litten unter Depressionen und über 65% an Schmerzen. Sedierende Antidepressiva und Z-Substanzen wurden im Mittel 49,8 (±73,8) bzw. 44,9 (±37,5) Monate eingenommen also weit über die zugelassene Verordnungszeit hinaus.</p> <p>„Die Verfügbarkeit der KVT-I durch Therapeut:innen ist äußerst gering. In Deutschland wurde im Jahr 2017 geschätzt, dass nur etwa 10% der Patient:innen mit der Diagnose Insomnie eine psychotherapeutische Behandlung (evtl. auch für eine andere vorliegende Erkrankung) erhielten. Eine Lösung könnten digitale Therapieprogramme sein ...“(3,4). Das digitale Schlaftraining <i>somnio</i> zur Behandlung von Schlafstörungen wurde 2020 vom Bundesinstitut</p>	<p>Es liegt Evidenz für die Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I) vor. Gemäß der Arzneimittel-Richtlinie ist vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nichtmedikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) als Digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) zugelassen und konnte in den Daridorexant Studien noch nicht angewendet werden. Andere digitale Möglichkeiten waren ebenfalls nicht vorhanden.</p> <p>Die KVTi ist bisher nicht bei schweren chronischen Insomnien untersucht worden, so dass sich die Leitlinien auf leichte bis moderate Insomnien beschränken.</p> <p>Die Leitlinienempfehlungen sollten von Ärzten umgesetzt werden, müssen aber nicht von Patienten akzeptiert werden. Insomnie Patienten muss gestattet werden eine Therapie zu akzeptieren oder abzulehnen.</p> <p>KVTi besteht aus vielen Komponenten wovon mindestens drei in den Verhaltensregeln zur Teilnahme an der Studie berücksichtigt wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine KVTi kann nicht als für alle Patienten mit chronischer Insomnie als verfügbar angesehen werden. Sie ist nur nach langer Wartezeit bei bisher wenigen Therapeuten verfügbar.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Umsetzung schlafhygienischer Maßnahmen:</p> <p>Die Studienteilnehmer füllten regelmäßig Schlaftagebücher aus und wurden angehalten zu regelmäßigen Zeiten zu Bett zu gehen und aufzustehen, keinen Alkohol zu trinken und Selbstbeurteilungen ihrer Schlafqualität abzugeben. Die Dokumente wurden bei den Visiten und ggf. Telefongesprächen mit den Patienten besprochen und auf die Einhaltung hingewiesen. Damit sind wesentliche Kriterien der Schlafhygieneregeln eingehalten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Patienten in den Studien 301 und 303 erhielten durch die von Ihnen in der Studie verlangten Verhaltensmaßnahmen und die Schlaftagebücher Komponenten schlafhygienischer Maßnahmen, auch wenn diese nicht explizit als solche deklariert wurden.</p>	<p>Die gemeinsamen Auswertungen der Studien 301 und 303 über eine additive Studiendauer von 52 Wochen sind nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Daridorexant geeignet. Die Fragestellung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für das vorliegende Verfahren unerheblich.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kurzzeitmedikation mit Benzodiazepinen und Z Substanzen: Behandlung mit Benzodiazepinen oder Z Substanzen war laut Studienprotokoll nicht zugelassen. Die Substanzen sind nur für 4 Wochen zugelassen und können somit nicht mit Daridorexant verglichen werden. Die Studien mit diesen und anderen Substanzen wurden vor den KVTi Empfehlungen durchgeführt, sind somit nicht vergleichbar. Die Patienten in den Studien hatten eine Erkrankungsdauer von 10-11 Jahren. In dieser Zeit haben die meisten Insomniepatienten schon verschiedenste medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien meist erfolglos absolviert.</p> <p>Auch andere verhaltenstherapeutischen oder medikamentöse Interventionen waren in beiden Studien nicht zugelassen. Derartige Interventionen hätten die Studie zunichte und nicht publizierbar gemacht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die kurzfristige Einnahme von Benzodiazepinen und Z Substanzen war per Protokoll nicht möglich und stellt keine Einschränkung des Zusatznutzens dar.</p> <p>Studiendauer:</p>	<p>Im Verlauf der Langzeittherapie kann für die Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten angezeigt sein.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehme Auswertungen heran, die die Studien 301 und 303 als</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beide Studien decken einen Zeitraum von 52 Wochen ab. Ein Großteil der Studienteilnehmer der Studie 301 wechselten in die Studie 302 und wurden in der Auswertung gemäß der Randomisierung zugeordnet.</p>	<p>durchgängige Studie mit einer additiven Behandlungsdauer von 52 Wochen betrachten und Daridorexant mit Placebo vergleichen. Dieses Vorgehen ist aus methodischen Gründen nicht sachgerecht. Durch den hohen Anteil von Abbrechern nach dem Abschluss der 12-wöchigen Behandlungsphase der Studie 301 ist das Intention-To-Treat-(ITT)-Prinzip beim Übergang der Studienteilnehmenden in die Studie 303 in dem Maße verletzt, dass nicht von rein zufallsbasierten Abbrüchen ausgegangen werden kann: Von 310 dem Daridorexant 50 mg-Arm der Studie 301 zugeteilten Patientinnen und Patienten gingen nur 137 Patientinnen und Patienten (44,2 %) in die Extensionsstudie 303 über; in den Placeboarm der Studie 303 wurden lediglich 57 der initial 310 dem Placeboarm der Studie 301 zugeteilten Patientinnen und Patienten (18,4 %) aufgenommen. Angaben zu den Gründen, warum ein Großteil der Patientinnen und Patienten der Studie 301 nicht in die Studie 303 übergegangen ist, liegen nicht vor. Folglich sind die gemeinsamen Auswertungen der Studien 301 und 303 über eine additive Studiendauer von 52 Wochen nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Daridorexant geeignet.</p>

Literaturverzeichnis

1. Maurer, L.F., Aust, F. & Lorenz, N. Real-World-Evidenz für den Einsatz von digitaler kognitiver Verhaltenstherapie bei Insomnie in der Regelversorgung. *Somnologie* (2023). <https://doi.org/10.1007/s11818-023-00422-7>
2. Heidbreder, A., Kunz, D., Young, P. *et al.* Insomnie in Deutschland – massive Unterversorgung?. *Somnologie* (2024). <https://doi.org/10.1007/s11818-023-00440-5>
3. GrobeT, SteinmannS, Szecsenyi J (2018) Arztreport 2018. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse
4. Marschall J, Hildebrandt S, Sydow H, Nolting HD, (2017) Gesundheitsreport 2017 (DAK Report). Medhochzwei Verlag, Heidelberg

5.9 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)

Datum	<< 24. Juni 2024 >>
Stellungnahme zu	<< Daridorexant/Quviviq® >>
Stellungnahme von	<< <i>Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) hat die die Nutzenbewertung des IQWiG zum Daridorexant (Quviviq®) vom 27. Mai 2024 überrascht zu Kenntnis genommen. Das IQWiG stellt fest, dass für Daridorexant kein Zusatznutzen belegt wurde.</p> <p>Die DGPPN hat in ihrem Schreiben zu vorläufigen Nutzenbewertung von Daridorexant vom 8. Februar 2023 bereits in 2023 umfassend Stellung genommen. Aus Sicht der Vertreter:innen der Nervenärzte:innen, Psychiater:innen und Psychotherapeuten:innen in Deutschland war die in 2023 gemachte Feststellung eines Zusatznutzens des Präparates und die Öffnung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III am 17. August 2023 mit der Möglichkeit einer unbefristeten Langzeittherapie von Patienten mit einer chronischen Insomnie ausdrücklich zu begrüßen.</p> <p>Die in den Jahren 2022, 2023 und 2024 in der klinischen Anwendung gemachten Erfahrungen unterstreichen eindrücklich, dass mit Daridorexant eine bestehende Versorgungslücke für chronisch erkrankte Insomniepatienten geschlossen werden kann.</p> <p>Daridorexant ist das erste und einzige in Deutschland verfügbare Medikament, das gestörten Schlaf im praktischen Einsatz langfristig, über mehr als die bei Schlafmitteln üblichen 4 Wochen und ohne signifikante Risiken normalisieren kann. Selbst bei Einnahme über mehr als einem Jahr tritt im täglichen Einsatz – wie in den Zulassungsstudien dargestellt – in der Regel keine Adaptation mit Wirkverlust auf und der</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Studien 301 und 303 vor.</p> <p>Insgesamt liegen für die Nutzenbewertung von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, keine geeigneten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gebrauch kann ohne signifikante Absetzsymptome abrupt beendet werden. Der Einsatz von Daridorexant bei chronischer Insomnie ist auch bei Vorliegen komorbider Störungen aus dem psychiatrischen und somatischen Formenkreis aufgrund des guten Sicherheitsprofils erfolgreich möglich. Die DGPPN bewertet die Substanz daher als sinnvolle und nützliche Erweiterung des Behandlungsspektrums über die vorhandenen Therapiemöglichkeiten hinaus.</p> <p>Potentiell konkurrierende Hypnotika sind in vielen Situationen aufgrund von zeitabhängigen Wirkungsverlusten und umfassenden Risiken durch Missbrauch, Abhängigkeit und Sturzrisiken für Deutschland keine sinnvolle Behandlungsalternative. Ähnliches gilt auch für im langfristigen off-label Einsatz verwendeten Antidepressiva, deren schlaffördernder Dosis-Wirkungs-Bereich unzureichend definiert werden kann und die erhebliche unerwünschte Wirkungen bei Insomniepatienten auslösen können.</p> <p>Die auch ärztliche Psychotherapeuten:innen vertretende DGPPN sieht die aus Leitlinien vornehmlich psychologischer Schlafexperten:innen resultierende Forderung der ausschließlich Erstbehandlung von Insomniepatienten mit einer Kognitiven Verhaltenstherapie der Insomnie (KVT-I) aus praktischer Perspektive sehr kritisch. KVT-I ist ein in Deutschland nicht verbreitetes Therapieverfahren und steht daher den Patienten:innen praktisch nicht zur Verfügung (siehe Daten hierzu unten). Digitale Anwendungen stellen überwiegend keine Alternative zur face-to-face-Behandlung dar. Die der Empfehlung zugrundeliegenden Psychotherapiestudien sind zudem unzureichend kontrolliert und</p>	<p>Gemäß der Arzneimittel-Richtlinie ist vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nichtmedikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>würden bei einer Nutzenbewertung durch das IQWiG nicht nur deshalb scheitern, sondern auch, weil die GBA-Forderung des Vergleichs zu einem Best supportive Care (BSC) nicht umgesetzt wurde.</p> <p>Vor dem Hintergrund der KVT-I ist die Beanstandung des fehlenden Einsatzes von BSC in den aktuell begutachteten Studien nach Ansicht der DGPPN anderes zu bewerten als die des IQWiG. Die Sichtung der Studienbedingungen zeigt, dass in der KVT-I gelisteten Kernelemente der Schlafhygiene und der Schlaf-Wach-Terminierung umfassend in allen Behandlungsgruppen zur Anwendung kamen, ebenso wie ein umfassendes therapeutisches Feedback, vermittelt durch die hohe Anzahl ärztlicher Visiten bei der Studiendurchführung. Das Studien-setting bewertet die DGPPN als BSC mit höherem Einsatzvolumen als bei BSC im klinischen Alltag. Der darüber hinaus gestellten Forderung nach dem kurzfristigen Einsatz anderer Hypnotika in einer kontrollierten Pharmakastudie kann aus methodischen Gründen des Wirknachweises nicht zugestimmt werden.</p> <p>Wie in ihrer ersten Stellungnahme sieht die DGPPN ihre Aufgabe nicht in der Widerlegung einzelner Argumentationspunkte des IQWiG auf Basis seiner formell gesteuerten Kriterienliste. Die DGPPN verweist nochmals auf die in ihrer ersten Stellungnahme aufgeführte, folgende Argumentation:</p> <p>Die DGPPN möchte auf Grundlage der zur Begutachtung eingereichten zwei Studien [1, 2], weiteren publizierten Daten zu Daridorexant sowie den Erfahrungen in der Anwendung seit der Markteinführung von Quviviq® im Oktober 2022 auf die Leistungsmerkmale dieses Medikaments</p>	<p>Die gemeinsamen Auswertungen der Studien 301 und 303 über eine additive Studiendauer von 52 Wochen sind nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Daridorexant geeignet. Die Fragestellung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für das vorliegende Verfahren unerheblich.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für die Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen in Form einer Insomnie in Deutschland hinweisen.</p> <p>Dies begründet sich im Wesentlichen wie folgt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Daridorexant ist das erste in Deutschland verfügbare, schlaffördernde Medikament, welches den Schlaf über das orexinerge System positiv beeinflusst [3, 4]. Damit steht nicht nur ein grundsätzlich neuer Wirkmechanismus klinisch zur Verfügung, sondern auch einer, der nicht über unspezifisch sedierende Mechanismen Schlaf induziert, sondern direkt in zentralnervöse Regelkreise eingreift, die für die Wach-Regulation bedeutsam sind, und damit potentiell ursächlich einer Insomnie entgegenwirken [5-7].• Die Substanz verspricht daher einen im Gegensatz zu bisher verfügbaren Schlafmitteln eher kausal angreifenden Wirkeffekt und eine der normalen Physiologie nahe und nachhaltigere Wirkung, und diese auch nach Absetzen der Substanz. Genau dies zeigte sich den klinischen Studien, wo – im Gegensatz zu üblichen Schlafmitteln –<ul style="list-style-type: none">○ die Schlafstadienstruktur unter Daridorexant einem normalen Schlaf entspricht○ und der Schlaf auch nach 3 Monaten [8, 9], ebenso wie nach 1 Jahr [10], erheblich besser als vor Behandlungsbeginn bleibt, weshalb Orexinantagonisten sich aus Sicht internationaler Schlafexperten zur Langzeitbehandlung anbieten [5, 11].	<p>Die Angaben zum Wirkmechanismus werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Entsprechend des spezifischen Wirkmechanismus findet sich bei Daridorexant ein gegenüber üblichen Hypnotika günstigeres Verträglichkeitsprofil. Die für GABA-erge oder antihistaminerge Schlafmittel bekannten unerwünschten Wirkungen wie Muskelrelaxation mit der Gefahr nächtlicher Stürze, Hemmung der nächtlichen Atmungsfunktion [12, 13], Veränderungen im Elektrokardiogramm [14], Einschränkung der morgendlichen Fahrtüchtigkeit [15], Toleranz-, Abhängigkeitsentwicklung oder Missbrauchspotential [16] oder ein Rebound mit Verschlechterung des Schlafes unter den Ausgangswert nach dem Absetzen [8, 10] wurden nicht beobachtet. Gerade ältere Patienten:innen profitierten in Studien von diesem Verträglichkeitsprofil [2, 17]. • Die risikoarme Kombination mit Antidepressiva [18] oder Alkohol [19] weist Daridorexant zudem als ein für komorbid psychiatrisch Kranke hilfreiches Medikament aus. • Daridorexant ist darüber hinaus das einzige in Deutschland verfügbare Medikament, das bei Patienten:innen mit einer chronisch insomnischen Störung entsprechend der neuen US-amerikanischen DSM-V sowie der internationalen WHO Klassifikation ICD-11 klinisch geprüft wurde. Diese Patientengruppe zeigt ein ausgesprochen hohes Risiko für die Entwicklung einer Depression, weist häufige berufliche Ausfallzeiten und ein erhöhtes Unfallrisiko auf und stellt die Problempopulation unter den Insomniepatienten:innen dar. 	<p>Die Beurteilung von Nebenwirkungen ist Teil der Bewertung des Zusatznutzens. Insgesamt liegen jedoch für die Nutzenbewertung von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Das vorliegend zu bewertende Anwendungsgebiet (Anwendungsgebiet des Beschlusses) lautet: Quviviq wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Es ist nicht überraschend, dass Daridorexant gegenüber dem Placebo in den dem IQWiG eingereichten kontrollierten Studien polysomnographisch objektiviert schnelleres Einschlafen und kürzere nächtliche Wachzeiten zeigte [1, 2, 8]. Neueste Meta-Analysen aus diesem Jahr kennzeichnen Orexin-Rezeptor-Antagonisten als überlegen effektiv und sicher und dies auch im Vergleich zu den sonst in Deutschland verwendeten Hypnotika [20, 21]. • Es überzeugt uns Kliniker jedoch mehr, dass <ul style="list-style-type: none"> ○ die für Patienten:innen hochrelevante, subjektive Gesamtschlafdauer sich im Vergleich zu Baseline um 1 Stunde verlängerte [1, 8], ○ sich eine überlegene schlaffördernde Wirkung im explorativen Vergleich zu dem in Deutschland als Goldstandard geltenden Hypnotikum Zolpidem bei besserer Verträglichkeit zeigte [1, 8] ○ und die Studiendauer der Doppelblindphase von 3 Monaten einen Langzeiteffekt der Substanz mit einem sich über den Zeitverlauf stetig bessernden Schlaf aufwies [1, 8]. • Die in der Nutzenbewertung evaluierte Behandlungsdauer von 28 Tagen erfasst leider nicht die für chronisch Schlafgestörte in der klinischen Praxis notwendige Langzeitbehandlung. Der über 3 Monate kontrolliert nachgewiesene Langzeiteffekt ist ein Allein- 	<p>Für die Nutzenbewertung von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehme Auswertungen heran, die die Studien 301 und 303 als durchgängige Studie mit einer additiven Behandlungsdauer von 52 Wochen betrachten und Daridorexant mit Placebo vergleichen. Dieses Vorgehen ist aus methodischen Gründen nicht sachgerecht.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>stellungsmerkmal für Daridorexant und blieb in einer 12-Monate dauernden, explorativen Folgestudie erhalten, sowie auch die Verträglichkeit über diese Zeit stabil blieb [10].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Als weitere wesentliche und für Patienten:innen entscheidende Innovation der Behandlung mit Daridorexant ist die mit der Behandlungsdauer zunehmend verbesserte Befindlichkeit und Leistungsfähigkeit am Tage zu bewerten. Erstmals in einer Produktentwicklung der Schlafmedizin wurde in Zusammenarbeit mit einer Universität (Pittsburgh) und der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) ein validiertes Instrument zu Erfassung der vom Patienten:innen berichteten Funktionalität am Tage in klinischen Studien eingesetzt [22]. Alle erfassten Gruppenitems Tagesschläfrigkeit, Stimmung sowie Aufmerksamkeit und Kognition verbesserten sich signifikant [1, 8]. Damit fördert das Präparat die in Leitlinien und in der WHO Definition der Insomnie geforderte Schlafgesundheit, wo neben einer normalisierten Schlafqualität eine intakte Tagesfunktion gefordert wird. • Diese Besserung der Tagesfunktion blieb in einer 12-Monate dauernden, explorativen Folgestudie in der Behandlungsphase und nach Absetzen der Medikation erhalten [10]. • In der Gesamtschau remittierten damit der Großteil der im Entwurf der 11. Revision der ICD zukünftig als chronische insomnische Störung (7A00) aufgeführten Patienten:innen. Diese Diagnose erhalten Patienten:innen, wenn Ein- oder Durchschlafstö- 	<p>Darüber hinaus wird eine Studiendauer von 12 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung als nicht ausreichend erachtet.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehme Auswertungen heran, die die Studien 301 und 303 als durchgängige Studie mit einer additiven Behandlungsdauer von 52 Wochen betrachten und Daridorexant mit Placebo vergleichen. Dieses Vorgehen ist aus methodischen Gründen nicht sachgerecht.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rungen mit Beeinträchtigungen auch der Tagesbefindlichkeit mehrmals pro Woche über mindestens 3 Monate auftreten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diese chronisch erkrankten Patienten:innen werden aktuell in Deutschland <ul style="list-style-type: none"> ○ zu einem großen Teil gar nicht, ○ und wenn überwiegend mit nicht zugelassenen Pharmaka, z. B. Antidepressiva oder Antipsychotika, ○ nicht evidenzbasierten Substanzen, z. B. Phytopharmaka, ○ mit Gaba-ergen Schlaf oder Beruhigungsmitteln außerhalb deren Medikamentenzulassung langfristig über Monate oder Jahr ○ oder mit ganz überwiegend unspezifisch ausgerichteten Psychotherapien behandelt. • Es ist zudem festzustellen, dass die gemäß der Arzneimittelrichtlinie geforderte Prüfung zum Einsatz nichtmedikamentöser Therapien vor pharmakologischer Behandlung von Insomnien begrenzt sinnvoll erscheint [23] und weltweit noch erhebliche Hindernisse in der Anwendung bestehen [24], da <ul style="list-style-type: none"> ○ die in Leitlinien, etwa der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, als Mittel der ersten Wahl genannte Behandlung mittels kognitiver Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I) in Deutschland nach klini- 	<p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Langzeittherapie von Schlafstörungen wird Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Gemäß der Arzneimittel-Richtlinie ist vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nichtmedikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>scher Erfahrung nicht in annähernd notwendigem Umfang verfügbar ist,</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ die Daten kontrollierter Studien betreffend der Adhärenz und Effektivität von KvT-I erhebliche methodische Unzulänglichkeiten aufweisen [26], ○ sie bezüglich ihrer Effektstärke aufgrund der in Psychotherapiestudien fehlenden Verblindung kontrollierter Studien überschätzt wird, ○ und daher der Einsatz eines schlaffördernden Medikaments die zumeist einzig verfügbare, effektive Behandlungsmöglichkeit für Patienten:innen ein Ein- und/oder Durchschlafstörungen darstellt [23]. <p>In Kenntnis dieser Sachverhalte sieht die DGPPN die Notwendigkeit, die Leistungsmerkmale von Daridorexant für Patienten:innen mit einer Insomnie und im besonderen Maße mit einer chronischen, insomnischen Störung, die wiederum ein Risikofaktor für u.a. kardiovaskuläre Erkrankungen, Depression und Demenz darstellt, in der Bewertung dieses Medikaments zu berücksichtigen. Aus Sicht der DGPPN bietet Daridorexant einen erheblichen Mehrwert gegenüber den in Deutschland zur Behandlung der chronischen Insomnie sonst verwendeten Substanzen, die alle mit spezifischen Nachteilen, wie Sedierung, Sturz- und Unfallgefährdung sowie Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential assoziiert sind.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, liegen keine geeigneten Daten vor.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Dauvilliers, Y., et al., *Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist to treat insomnia disorder*. *Annals of neurology*, 2020. **87**(3): p. 347-356.
2. Fietze, I., et al., *Efficacy and safety of daridorexant in older and younger adults with insomnia disorder: a secondary analysis of a randomised placebo-controlled trial*. *Drugs & aging*, 2022. **39**(10): p. 795-810.
3. Jacobson, L.H., D. Hoyer, and L. de Lecea, *Hypocretins (orexins): The ultimate translational neuropeptides*. *Journal of Internal Medicine*, 2022. **291**(5): p. 533-556.
4. De Luca, R., et al., *Orexin neurons inhibit sleep to promote arousal*. *Nature communications*, 2022. **13**(1): p. 4163.
5. Mogavero, M.P., et al., *Targeting Orexin Receptors for the Treatment of Insomnia: From Physiological Mechanisms to Current Clinical Evidence and Recommendations*. *Nature and Science of Sleep*, 2023: p. 17-38.
6. Muehlan, C., et al., *Clinical pharmacology, efficacy, and safety of orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia disorders*. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 2020. **16**(11): p. 1063-1078.
7. Roch, C., et al., *Nonclinical pharmacology of daridorexant: a new dual orexin receptor antagonist for the treatment of insomnia*. *Psychopharmacology*, 2021. **238**(10): p. 2693-2708.
8. Mignot, E., et al., *Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials*. *The Lancet Neurology*, 2022. **21**(2): p. 125-139.
9. Mignot, E., et al., *B. Supplement to: Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials*. *The Lancet Neurology*, 2022. **21**(2): p. 125-139.
10. Kunz, D., et al., *Long-Term Safety and Tolerability of Daridorexant in Patients with Insomnia Disorder*. *CNS drugs*, 2022: p. 1-14.
11. Zee, P.C., et al., *Long-Term Use of Insomnia Medications: An Appraisal of the Current Clinical and Scientific Evidence*. *Journal of Clinical Medicine*, 2023. **12**(4): p. 1629.
12. Boof, M.-L., et al., *Effect of the new dual orexin receptor antagonist daridorexant on nighttime respiratory function and sleep in patients with mild and moderate obstructive sleep apnea*. *Sleep*, 2021. **44**(6): p. zsa275.
13. Boof, M.-L., et al., *Assessment of the effect of the dual orexin receptor antagonist daridorexant on various indices of disease severity in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea*. *Sleep Medicine*, 2022. **92**: p. 4-11.
14. Schilling, U., et al., *Impact of daridorexant, a dual orexin receptor antagonist, on cardiac repolarization following bedtime dosing: results from a thorough QT study using concentration-QT analysis*. *Clinical Drug Investigation*, 2021. **41**(8): p. 711-721.
15. Muehlan, C., et al., *Driving performance after bedtime administration of daridorexant, assessed in a sensitive simulator*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2022. **111**(6): p. 1334-1342.
16. Ufer, M., et al., *Abuse potential assessment of the new dual orexin receptor antagonist daridorexant in recreational sedative drug users as compared to suvorexant and zolpidem*. *Sleep*, 2022. **45**(3): p. zsab224.
17. Zammit, G., et al., *Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist, in elderly subjects with insomnia disorder*. *Neurology*, 2020. **94**(21): p. e2222-e2232.

18. Berger, B., R. Kornberger, and J. Dingemans, *Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between daridorexant, a dual orexin receptor antagonist, and citalopram in healthy subjects*. *European Neuropsychopharmacology*, 2021. **51**: p. 90-104.
19. Berger, B., et al., *Pharmacological interactions between the dual orexin receptor antagonist daridorexant and ethanol in a double-blind, randomized, placebo-controlled, double-dummy, four-way crossover phase I study in healthy subjects*. *CNS drugs*, 2020. **34**: p. 1253-1266.
20. Jiang, F., et al., *Daridorexant for the treatment of insomnia disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Medicine*, 2023. **102**(7): p. e32754-e32754.
21. Yue, J.-L., et al., *Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis*. *Sleep Medicine Reviews*, 2023: p. 101746.
22. Hudgens, S., et al., *Development and validation of the insomnia daytime symptoms and impacts questionnaire (IDSIQ)*. *The Patient-Patient-Centered Outcomes Research*, 2021. **14**: p. 249-268.
23. Ferini-Strambi, L., et al., *Insomnia disorder: clinical and research challenges for the 21st century*. *European journal of neurology*, 2021. **28**(7): p. 2156-2167.
24. Koffel, E., A.D. Bramoweth, and C.S. Ulmer, *Increasing access to and utilization of cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I): a narrative review*. *Journal of General Internal Medicine*, 2018. **33**: p. 955-962.
25. Pal, A., et al., *Management of Chronic Insomnia Using Cognitive Behavior Therapy for Insomnia (CBT-I) During COVID-19 Pandemic: Does One Shoe Fit All?* *Sleep and Vigilance*, 2022. **6**(1): p. 51-60

5.10 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.06.2024
Stellungnahme zu	Daridorexant (Quviviq)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Juni 2024 eine Nutzenbewertung zu Daridorexant (Quviviq) von Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Daridorexant ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA Best-Supportive-Care bestimmt. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen würden.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, liegen keine geeigneten Daten vor.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichs-</p>	<p>Die Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV findet sich in den Tragenden Gründen zum Beschluss.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
therapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.11 Stellungnahme der Arbeitsgruppe Wissenschaft der Bundesdirektorenkonferenz (BDK) e.V.

Datum	<< 20.06.2024 >>
Stellungnahme zu	<< Daridorexant >>
Stellungnahme von	<< Prof. Dr. H.-J. Assion, LWL-Klinik Dortmund >> << Prof. Dr. J. Kuhn, Alexianer-Krankenhaus Köln >> << Prof. Dr. T. Messer, Danuvius Klinik Ingolstadt >> << Prof. Dr. P. Zwanzger, kbo-Inn-Salzach-Klinikum >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Assion/Kuhn/Messer/Zwanzger

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund:</p> <p>Wir nehmen Bezug auf die Bewertung des IQWiG zu Daridorexant im Hinblick auf einen möglichen Zusatznutzen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.</p> <p>In der Dossierbewertung wird u.a. festgestellt, dass es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daridorexant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, nämlich best standard of care (BSC) gäbe. Ein Zusatznutzen sei damit nicht belegt. Es ist ferner zu erfahren, dass die eingereichten Studien keine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vorhielten. Kritisiert wird das regelhafte fehlende Umsetzen einer kognitiven Verhaltenstherapie und auch die nicht regelhafte vorübergehende Vorbehandlung mit Hypnotika und/oder Benzodiazepinen.</p> <p>Im Rahmen unserer langjährigen Tätigkeit in der chefärztlichen Leitung großer Versorgungskliniken für Psychiatrie und Psychotherapie im Bundesgebiet mit tausenden von Betten/Therapieplätzen möchten wir die</p>	<p>Die gemeinsamen Auswertungen der Studien 301 und 303 über eine additive Studiendauer von 52 Wochen sind nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Daridorexant geeignet. Die Fragestellung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für das vorliegende Verfahren unerheblich.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Assion/Kuhn/Messer/Zwanzger

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme des GBA zu den vorgelegten Studien kommentieren.</p> <p>Wir sehen in unseren Kliniken jedes Jahr Tausende von Patienten mit Insomnie und sind daher regelmäßig mit der Frage einer Therapieentscheidung im Hinblick auf alternative Therapiestrategien bei Insomnie befasst.</p>	
<p>Einschätzung: Unserer Einschätzung nach sind bei der Beurteilung des möglichen Zusatznutzens mehrere Aspekte – zumindest bisher – nicht berücksichtigt worden. Einzelheiten siehe spezifische Aspekte.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Studien 301 und 303 vor.</p>
<p>Zusammenfassung: Derzeit besteht für die Behandlung der Insomnie in der psychiatrischen Versorgung dringender Bedarf an neuen Substanzen mit andersartigem Wirkmechanismus, insbesondere vor dem Hintergrund der weiterhin problematischen und großflächigen Verordnung von Benzodiazepinen und Z-Substanzen, deren Nachteile bekanntermaßen gerade bei langfristiger Behandlung in Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung liegen. Die Behandlung mit dem neuartigen Wirkprinzip des Orexin-Rezeptor-Antagonismus stellt diesbezüglich eine lange erwartete und notwendige Weiterentwicklung der Therapie der Insomnie dar, da nach</p>	<p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Langzeittherapie von Schlafstörungen wird Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Im Verlauf der Langzeittherapie kann zudem für die Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten angezeigt sein.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Assion/Kuhn/Messer/Zwanzger

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Absetzen im Gegensatz zu Benzodiazepinen und Z-Substanzen nachgewiesenermaßen keine akuten Entzugssymptome auftreten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Assion/Kuhn/Messer/Zwanzger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Wenngleich in den Leitlinien die Kognitive Verhaltenstherapie KVT-I als Therapie der ersten Wahl angeführt wird, so muss deutlich gemacht werden, dass gerade bei chronischer Insomnie, also Verläufen, die länger als drei Monate andauern im Gegensatz zu leichten und mittelgradigen Formen eine Kognitive Verhaltenstherapie KVT-I in der Regel nicht ausreichend ist und in jedem Fall eine pharmakologische Behandlung erforderlich ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der Erkrankungsschwere einem großen Teil der psychiatrischen Patienten und der klinischen Erfahrung, dass diese Patienten in den allermeisten Fällen einer pharmakologischen Behandlung bedürfen.</p>	<p>Gemäß der Arzneimittel-Richtlinie ist vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nichtmedikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.</p>

Stellungnehmer: Assion/Kuhn/Messer/Zwanzger

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Anmerkung: Zudem muss angeführt werden, dass es für den Einsatz der KVT-I bei der Subgruppe von Patienten mit schwerer langdauernder, chronischer Insomnie aus wissenschaftlicher Sicht keinen Hinweis für eine spezifische Evidenz gibt und sich daher auch insofern die primäre Verordnung einer KVT-I aus klinischer Sicht nicht empfiehlt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Relativierung der primären Indikation für KVT-I mit Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung.</p>	<p>Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.</p>
	<p>Anmerkung: Auch sei auch angemerkt, dass die fachliche Beurteilung im Rahmen der Nutzenbewertung nicht allein aus einer internistisch, allgemeinmedizinisch und hausärztlich geprägten Perspektive erfolgen darf, sondern auch und insbesondere aus dem Blickwinkel des Facharztes für Psychiatrie und Psychotherapie gedacht werden muss, der in der Regel im weiteren Behandlungsverlauf mit der</p>	<p>Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen der Studien 301 und 303 vor.</p>

Stellungnehmer: Assion/Kuhn/Messer/Zwanzger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung der länger anhaltenden Insomnie befasst ist. Dies gilt insbesondere dann, wenn psychiatrische Komorbiditäten, z. B. Depressionen, psychoreaktive Störungen oder eine Suchterkrankung vorliegen, die eine besondere pharmakologische Expertise erfordern.</p>	
	<p>Anmerkung: Es muss berücksichtigt werden, dass, selbst wenn Evidenz für eine primäre psychotherapeutische Behandlung bestünde, in Anbetracht der aktuellen psychotherapeutischen Versorgungssituation die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit Insomnie keinen Zugang hätte und damit unbehandelt bliebe.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der derzeitigen Versorgungssituation.</p>	<p>Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.</p>

Stellungnehmer: Assion/Kuhn/Messer/Zwanzger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Die europäische Zulassungsbehörde EMA kam in ihrem Dossier zum Ergebnis, dass die Einführung Dualer Orexin-Rezeptor-Antagonisten (DORAs) als eine der bedeuteten Entwicklungen in der pharmakologischen Behandlung von Schlaflosigkeit anzusehen ist, wobei bislang nur Daridorexant zugelassen wurde. Diese Zulassung basiert hauptsächlich auf zwei kontrollierten Phase-III-Studien, in denen Daridorexant über einen Zeitraum von drei Monaten bei 1854 Patienten mit Schlaflosigkeit mit Placebo verglichen wurde. Dies stellt bislang das umfangreichste klinische Programm für die in Europa verfügbaren Medikamente der Insomnie dar. In diesem Zusammenhang zeigte eine Dosis von 50 mg Daridorexant signifikante Auswirkungen auf die durch PSG definierten Schlafparameter (Einschlafzeit und Wachsein nach Einschlafen) sowie eine Verlängerung der subjektiven Gesamtschlafzeit und eine Verringerung der Tagesschläfrigkeit/Müdigkeit, wobei die Effektstärke gering bis mittel war.¹ Während Daridorexant die objektiven (durch PSG definierten) Parameter verbesserte, wurden keine subjektiv berichteten Verbesserungen der Einschlafzeit oder</p>	<p>Insgesamt liegen für die Nutzenbewertung von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, keine geeigneten Daten vor. Der Zusatznutzen von Daridorexant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Assion/Kuhn/Messer/Zwanzger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Durchschlafstörungen beobachtet. Darüber hinaus zeigte eine offene Verlängerungsstudie über bis zu ein Jahr mit 804 Patienten eine anhaltende Wirksamkeit über diesen Zeitraum, wobei nach Absetzen der Behandlung keine Schläfrigkeit am nächsten Morgen und keine Entzugssymptome oder ein Rebound beobachtet wurden. Am wichtigsten ist, dass während dieser langfristigen Behandlungsperiode keine neuen Sicherheitsprobleme auftraten, abgesehen von bereits bekannten.²</p>	

Literaturverzeichnis

- 1. Mignot et al. 2022, Lancet Neurology, 21, 125-139**
- 2. Kunz, et a., 2023, CNS Drugs, 37, 93-106**

5.12 Stellungnahme der Schlafmedizin Berlin-Brandenburg (SMBB) e.V.

Datum	26.06.2024
Stellungnahme zu	Daridorexant
Stellungnahme von	<i>Schlafmedizin Berlin-Brandenburg e.V.</i>

Stellungnehmer: Schlafmedizin Berlin-Brandenburg e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die chronischen Schlafstörungen, wie die chronische Insomnie, sind Prävalent und die Inzidenz zunehmend. Aufgrund der Beeinträchtigung der Lebensqualität und den Gesundheitsrisiken sowie den gesellschaftlichen Kosten, wie Krankschreibungen und Unfälle, sind diese chronische Erkrankung zu therapieren.</p>	<p>Die Ausführungen zur Indikation werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Seit 30 Jahren stehen in Deutschland, neben den Psychopharmaka, die Benzodiazepin-Agonisten Zolpidem und Zopiclon und seit 2021 auch Eszopiclon (jeweils zunächst für 4 Wochen zugelassen) als Hypnotika zur Behandlung einer chronischen Insomnie zur Verfügung. Sie helfen zum Einschlafen und gering (Zopiclon) und besser (Eszopiclon) zum Durchschlafen. Langzeitstudien sind für Zolpidem, Eszopiclon und die Orexin-Antagonisten bekannt. Die klinische Erfahrung ist ein möglicher Wirkungsverlust, aber auch eine mangelnde Patientencompliance gegenüber der Therapie.</p> <p>Daher sind dringend weitere Arzneistoffe notwendig, die sowohl Ein- und Durchschlaffördernd sind sowie objektiv und subjektiv helfen, insbesondere die Lebensqualität die Leistungsfähigkeit, die Stimmung und Wachheit am Tage zu verbessern. Einzig Daridorexant hat diese positiven Effekte in Langzeitstudien nachgewiesen [1, 2]. Dies hat sich auch in der klinischen Praxis bereits bestätigt. So konnten bereits etliche Patienten die seit der Zulassung von Daridorexant behandelt wurden, oft jahrelangem Leiden ihre Lebensqualität verbessern. Dabei ist dieser Wirkstoff oft einer bisher möglichen Therapie wie mit Zolpidem überlegen (3).</p>	<p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Langzeittherapie von Schlafstörungen wird Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Schlafmedizin Berlin-Brandenburg e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Viele Betroffene die bspw. nach einer Krankschreibung oder Erwerbsminderungsrente fragen, depressiv und verzweifelt sind, kann ohne Daridorexant mangels therapeutischer Möglichkeiten oft nicht geholfen werden.</p> <p>Viele Mitglieder unserer Fachgesellschaft sehen den zusätzlichen Nutzen und haben diese neue therapeutische Möglichkeit betroffenen Menschen im Rahmen der medizinischen Versorgung bereits anbieten können.</p> <p>Im Namen der Betroffenen möchten wir uns deshalb hiermit für die Anerkennung des uns deutlich erkennbaren Zusatznutzens von einer Behandlung mit Daridorexant aussprechen.</p>	<p>Insgesamt liegen für die Nutzenbewertung von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, keine geeigneten Daten vor.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Schlafmedizin Berlin-Brandenburg e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Für einen positiven Langzeiteffekt reicht aus klinischer Sicht schon der anhaltende Effekt über 3 Monate (301). Keine andere schlaffördernde Medikation wird praktisch für länger als 4 Wochen empfohlen, wenn sie nicht hilft.</p> <p>Die Langzeiteffekte der beiden Studien zusammengenommen sind beeindruckend.</p> <p>Für die Beurteilung von Langzeiteffekten, Abhängigkeit und Risiken sollen die Langzeitstudien berücksichtigt werden (1,2)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Zusatznutzen belegt</p>	<p>Die gemeinsamen Auswertungen der Studien 301 und 303 über eine additive Studiendauer von 52 Wochen sind nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Daridorexant geeignet.</p> <p>Darüber hinaus wird eine Studiendauer von 12 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung als nicht ausreichend erachtet, sodass die Ergebnisse der Studie 301 allein für die vorliegende Bewertung ebenfalls keine Berücksichtigung finden.</p>
	<p>Anmerkung: Eine Kurzzeittherapie soll während der Studie möglich sein (4 Wochen)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Während der Studie soll keine additive Insomnie Medikation erfolgen.</p> <p>Begründung: es gibt kein für die Langzeittherapie zugelassenes alternatives starkes Schlafmittel. Sollten Zolpidem oder Zopiclon wirken, dann müssen sie nach 4 Wochen abgesetzt werden. Das macht wenig Sinn. Und für die Dari-Gruppen: Auch in der klinischen</p>	<p>Im Verlauf der Langzeittherapie kann zudem für die Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten angezeigt sein.</p>

Stellungnehmer: Schlafmedizin Berlin-Brandenburg e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Praxis wird mit Beginn einer medikamentösen Therapie nicht empfohlen, diese zu kombinieren. Eine Kombinationstherapie ist eine letzte Option bei Nichtwirken aller verfügbaren Schlafmittel als Single Therapie.</p>	
	<p>Anmerkung: Eine KVT I muss auch während der Studie verfügbar sein bzw. kann während der Studie initiiert werden</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Während der Studie keine Initiierung einer KVT-I</p> <p>Begründung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nicht oder kaum insbesondere kurzfristig verfügbar; 2. Studienprotokoll berücksichtigt schon Aspekte einer KVT; 3. für eine ausschließlich schwere Insomnie ist Nutzen einer KVT nicht erwiesen. 	<p>Darüber hinaus liegt Evidenz für die Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I) vor. Die Äußerungen der Fachgesellschaften stützen die Empfehlungen zur Durchführung einer KVT-I. Gemäß der Arzneimittel-Richtlinie ist vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nichtmedikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.</p>

Literaturverzeichnis

1 Mignot et al.

2 Kunz et al.

3 Dauvilliers et al.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Daridorexant

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. Juli 2024

von 13.29 Uhr bis 14.37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH (Idorsia):**

Frau Dr. Kleylein-Sohn

Herr Dr. Goertz

Herr Dr. Wegener

Herr Löchle

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Eisai GmbH (Eisai):**

Frau Dr. Schneider

Herr Mehlig

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Boehringer):**

Frau Zalesiak

Herr Völkel

Angemeldeter Teilnehmender für das **NeuroCentrum Odenwald (NeuroCentrum):**

Herr. Dr. Ries

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. (DGAUM):**

Herr PD Dr. Kunz

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN):**

Herr Prof. Dr. Winter

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN):**

Herr Prof. Dr. Dr. Hajak

Angemeldeter Teilnehmender für die **Schlafmedizin Berlin-Brandenburg e. V. (SMBB):**

Herr Dr. Blau

Angemeldeter Teilnehmender für die **Arbeitsgruppe Wissenschaft der Bundesdirektorenkonferenz e. V. (BDK):**

Herr Prof. Dr. Kuhn

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM):**

Herr Prof. Dr. Schöbel

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:29 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Heute ist Montag und somit Anhörungstag.

Wir fahren fort mit Daridorexant und der Bewertung nach Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III. Basis des heutigen Verfahrens sind neben dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Mai dieses Jahres, wozu zum einen der pharmazeutische Unternehmer Idorsia eine Stellungnahme abgegeben hat. Zum anderen haben die Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin und die Schlafmedizin Berlin-Brandenburg Stellungnahmen abgegeben. Von Fachexperten haben wir eine gemeinsame Stellungnahme von Herrn Professor Assion, Herrn Professor Kuhn, Herrn Professor Messer und Herrn Professor Zwanzger und eine Stellungnahme von Herrn Dr. Ries aus Erbach. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Boehringer Ingelheim Pharma und Eisai Stellungnahmen abgegeben. Von den Verbänden hat sich der Verband Forschender Arzneimittelhersteller geäußert.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll für den pharmazeutischen Unternehmer führen. Für Idorsia müssten Frau Dr. Kleylein-Sohn, Herr Dr. Goertz, Herr Dr. Wegener und Herr Löchle anwesend sein. Für NeuroCentrum Odenwald ist Herr Dr. Ries zugeschaltet und für die Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin Herr PD Dr. Kunz. Herr Professor Dr. Winter von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Herr Professor Dr. Dr. Hajak von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde und Herr Dr. Blau von der Schlafmedizin Berlin-Brandenburg fehlen noch. Für die Arbeitsgruppe Wissenschaft der Bundesdirektorenkonferenz ist Herr Professor Dr. Kuhn zugeschaltet und für die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin Herr Professor Dr. Schöbel. Für Eisai sind Frau Dr. Schneider und Herr Mehlig zugeschaltet, für Boehringer Frau Zalesiak und Herr Völkel und für den vfa wieder Herr Bussilliat.

Auch wenn Herr Professor Dr. Winter, Herr Professor Dr. Hajak und Herr Dr. Blau noch nicht zugeschaltet sind, beginnen wir mit der Anhörung. Zunächst gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Anschließend steigen wir in unsere Frage- und Antwort-Runde ein. Wer macht das für Idorsia? – Herr Löchle; bitte, Sie haben das Wort.

Herr Löchle (Idorsia): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren, zunächst möchte ich Ihnen ganz kurz mein Team vorstellen. An meiner Seite sind heute Frau Dr. Kleylein-Sohn, die medizinische Leiterin bei Idorsia, und die Herren Dr. Wegener und Dr. Goertz von der Agentur AMS, die uns bei der Erstellung des Dossiers und der damit verbundenen Statistik unterstützt haben. Mein Name ist Thorsten Löchle, ich bin Geschäftsführer bei der Idorsia in Deutschland.

Wir wollen heute diskutieren, welchen Zusatznutzen Daridorexant für Erwachsene mit einer chronischen Insomnie hat, und zwar – im Gegensatz zu anderen Verfahren – ohne Begrenzung auf eine Therapiedauer von vier Wochen. Diese Neubewertung wurde möglich, da der G-BA in einem aus unserer Sicht wegweisenden Beschluss einstimmig Anlage III, Nummer 32 der Arzneimittel-Richtlinie geändert hat. Als erstes schlafförderndes Medikament wurde Daridorexant aus der Verordnungseinschränkung auf eine Therapiedauer von vier Wochen ausgenommen, und zwar ohne Beschränkung auf bestimmte Altersgruppen oder spezifische Patientenpopulationen. Dieser Beschluss spiegelt die Zulassungssituation und die vorhandenen Langzeitdaten adäquat wider.

Mit Daridorexant steht erstmals ein zielgerichtetes Medikament zur Verfügung, das selektiv die Wachheit hemmt, die Schlafarchitektur erhält und nicht sedierend wirkt. In unseren Studien konnten wir mit umfangreichen patientenberichteten Daten zeigen, dass die Erkrankten weniger Müdigkeit und verbesserte Funktionalität am Tage erleben. Sie weisen nun einen signifikant längeren und qualitativ verbesserten Schlaf auf. Außerdem zeigt Daridorexant bei einer Therapiedauer von bis zu 12 Monaten keine Anzeichen einer körperlichen Abhängigkeit.

Bisher wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer Insomnie in Deutschland inadäquat versorgt. Die leitliniengerechte erstrangige Behandlung mit kognitiver Verhaltenstherapie für Insomnie – kurz KVT-I – ist nur für etwa 11 Prozent der Betroffenen verfügbar. Wenn allerdings medikamentös behandelt wird, dann mit Benzodiazepinen, Z-Substanzen oder anderen sedierenden Medikamenten. Alle diese Medikamente sind nicht für die regelhafte Behandlung der chronischen Insomnie zugelassen oder generell nur für eine Kurzzeittherapie geeignet. Der langfristige Einsatz dieser Substanzen erfolgt teilweise unter Inkaufnahme der bekannten Risiken zu Abhängigkeit und Missbrauch.

Entsprechend dieser Herausforderung für die Nutzenbewertung hat der G-BA für Daridorexant als zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care festgelegt. Zur Bewertung haben wir Daten über insgesamt 52 Wochen aus der randomisierten kontrollierten Studie 301 und ihrer langfristigen Extensionsstudie 303 vorgelegt. Jedoch wurden diese Daten durch das IQWiG aus folgenden Gründen leider nicht bewertet: Die Patientenpopulation der vorgelegten Studie entspreche nicht der Fragestellung; die zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care sei nicht umgesetzt; die vorgelegte Betrachtung der Daten aus der Studie 301 und ihrer Extensionsstudie 303 als eine kontinuierliche Studie über 52 Wochen sei nicht geeignet.

Zu all diesen Punkten haben wir uns in unserer Stellungnahme umfangreich geäußert. Zur Kritik an der Patientenpopulation möchte ich anmerken, dass das geforderte Angebot einer kognitiven Verhaltenstherapie für Insomnie vor Therapiestart nicht der Zulassung von Daridorexant entspricht. Die KVT-I ist darüber hinaus nur sehr stark begrenzt für wenige Patienten verfügbar und damit kein regelhafter Bestandteil des Versorgungsalltags. Dies wurde bereits in der mündlichen Anhörung zum ersten AMNOG-Verfahren umfangreich mit Experten diskutiert und auch so im Beschluss des G-BA festgestellt.

Für die heutige Stellungnahme ist uns besonders wichtig, die folgenden zwei weiteren Aspekte zum Versorgungsalltag herauszustellen. Erstens: Wir sehen die zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care im Vergleichsrahmen der Studie 301 und ihrer Extensionsstudie 303 adäquat umgesetzt. Die Weiterführung einer begonnenen KVT-I war wie gefordert möglich, und auch der Neubeginn einer KVT-I war in der Studie 303 nicht ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden bei allen Probanden umfangreiche Schlafhygienemaßnahmen durchgeführt, insbesondere was die Regelmäßigkeit der Bettzeit sowie den Konsum von schlafstörenden Substanzen wie Kaffee oder Alkohol angeht.

Die auch für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie geforderte Möglichkeit, die Probanden einmalig kurzfristig mit Benzodiazepinen oder Z-Substanzen zu behandeln, ist nicht angemessen. Für die Indikation chronischer Insomnie besteht keine regelhafte Zulassung für diese Substanzen. Darüber hinaus ist eine absehbare nicht ausreichende Kurzzeittherapie mit diesen Wirkstoffen nicht angezeigt. Vom G-BA selbst wurde dementsprechend im Dezember letzten Jahres festgestellt, dass auch eine Kombinationstherapie mit den neuesten Wirkstoffen dieser Klasse für Daridorexant nicht in Frage kommt.

Zweitens: Die vorgelegte Betrachtung der Studie 301 und ihrer Extensionsstudie 303 als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen ist für die Nutzenbewertung geeignet. Wie von der EMA im Rahmen der Zulassung bestätigt, zeigen diese klinischen Daten die Effekte der kontinuierlichen Behandlung mit Daridorexant über bis zu 12 Monate. In unsere Auswertung wurden zudem alle Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer

ursprünglichen Randomisierung mit einbezogen. Das Intention-To-Treat-Prinzip wurde somit trotz des Ausscheidens von Studienteilnehmenden nach der Studie 301 methodengerecht umgesetzt. Anhand von zusätzlichen Analysen konnten wir außerdem zeigen, dass durch den Verlust von Studienteilnehmenden beim Übergang von der Studie 301 in ihre Extensionsstudie 303 kein Verzerrungspotenzial in Form eines Selection Bias vorliegt.

Aus diesen Gründen sind die im Dossier vorgelegten Daten für ein Nutzenbewertungsverfahren heranzuziehen. Auf Basis dieser Daten kann anhand objektiv gemessener und patientenberichteter Endpunkte zur Schlafquantität und Schlafqualität eine erhebliche Verbesserung der nächtlichen Symptome festgestellt werden. Diese Verbesserungen in der Nacht wirken sich entsprechend positiv auf den Tag aus. In der Selbstbewertung der Betroffenen hinsichtlich ihrer Tagesaktivität zeigt sich mittels verschiedener validierter Skalen ein deutlicher Vorteil bei der Behandlung schwerwiegender Tagessymptome gegenüber der Vergleichstherapie. Gleichzeitig wurde die Sicherheit und Verträglichkeit von Daridorexant bis zu 52 Wochen nachgewiesen, ohne Anzeichen einer körperlichen Abhängigkeit. Während der Einnahme wurden keine Toleranzentwicklungen beobachtet, und nach dem Absetzen kam es bis zum Ende des vierwöchigen Nachbeobachtungszeitraumes nicht zu Entzugssymptomen.

Insgesamt sieht Idorsia auf dieser Basis einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best Supportive Care ableitbar. Daridorexant schließt die eingangs beschriebene wesentliche Therapielücke für Patientinnen und Patienten mit chronischen Schlafstörungen und ermöglicht somit eine adäquate Therapie der Betroffenen.

Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir sind gespannt auf Ihre Fragen und freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Löchle, für diese Einführung.

Ich stelle zunächst fest, dass Herr Professor Dr. Hajak, Herr Dr. Blau und Herr Professor Winter jetzt zugeschaltet sind. Damit sind alle an Bord.

Meine ersten Fragen gehen an die Kliniker. Erhalten Patienten bereits bei einer seit drei Monaten anhaltenden Schlaflosigkeit zur kurzzeitigen Anwendung Benzodiazepine oder Z-Substanzen – Herr Löchle ist darauf bereits eingegangen –, und – das war auch Gegenstand des ersten Verfahrens – wie beurteilen Sie in der vorliegenden Indikation den Stellenwert der kognitiven Verhaltenstherapien? Hierbei ist die spannende Frage, die Herr Löchle schon adressiert hat: Ist eine Insomnie-spezifische Verhaltenstherapie regelmäßig durchzuführen? – Ich sehe eine Wortmeldung von Herrn Professor Kuhn; bitte.

Herr Prof. Kuhn (BDK): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Gestatten Sie mir kurz, etwas zur Bundesdirektorenkonferenz – die ich hier vertrete – zu sagen. Sie ist die Vereinigung der leitenden Chefarzte psychiatrischer Abteilungen in Deutschland. Ich spreche für die Kollegen, die viele der etwa 60 000 Krankenhausbetten in der Psychiatrie versorgen.

Vor dem Hintergrund scheint es mir besonders wichtig, zu erwähnen, dass wir tagtäglich mit sehr vielen Patienten zu tun haben, die unter enormen Schlafstörungen – mitunter lebenslang – leiden. Die kognitive Verhaltenstherapie ist ein sicherlich für einige Patientengruppen gut evaluiertes psychotherapeutisches Tool. Für die schwersterkrankten Patienten – das haben wir auch dargelegt – ist meiner Meinung nach die Evidenz nicht so gut. Das Hauptproblem dabei ist, dass sie in der klinischen Versorgung, für die ich hier repräsentativ spreche, kaum zur Anwendung zu bringen ist.

Aus diesem Grund zeigen die bisherigen Erfahrungen, dass Daridorexant eine wirkliche Bereicherung unserer therapeutischen Möglichkeiten darstellt, um die auch schon erwähnten Benzodiazepine und Z-Substanzen, die mit einem gewissen Nachteil der Toleranzentwicklung und Abhängigkeitsgefahr harmonisieren, zu vermeiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Kuhn. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Professor Hajak.

Herr Prof. Hajak (DGPPN): Guten Tag, Herr Professor Hecken. – Ich vertrete heute die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde und im spezifischen auch deren Fachgruppe Schlafmedizin, die sich mit dem Thema Insomnie-Behandlung seit Jahren beschäftigt.

Für uns war die Einführung von Daridorexant ein Kulturwandel, weil wir das erste Mal vor allem in der Psychiatrie eine Substanz zur Verfügung haben, mit der chronisch Schlafgestörte angstfrei langzeitbehandelt werden können. Wir alle sind auch Psychotherapeuten und Psychotherapeutinnen und natürlich schlagen zwei Herzen in unserer Brust, dieses Verfahren vorwärtszutreiben.

Jetzt muss man zum Unglück unserer Patientinnen und Patienten mit chronischer Insomnie sagen, dass die Verfügbarkeit von Therapeuten etwa 1:1 000 beträgt. Das ist eine sehr kleine Gruppe, die im Laufe der Zeit sicher wachsen wird. Aber bevor wir bei einem Verhältnis Therapeuten – die das können – und Patienten von eins zu zehn oder eins zu zwanzig sind, müssen wir, glaube ich, noch 10 bis 20 Jahre warten. Das heißt, wenn wir über KVT-I – und spezifisch für Insomnie – sprechen, reden wir über ein Potemkin'sches Dorf. Für die, die eine Therapie bekommen, ist das sehr gut. Das hilft etwa der Hälfte der Patienten. Die andere Hälfte der Patienten, das muss man auch sagen, sind wie bei allen Therapien Non-Responder, sie brechen ab oder halten es nicht bis zu Ende durch oder die Insomnie – und das ist das Problem – kommt wieder.

Schlaflosigkeit ist bei vielen ein Stresssymptom. Sie kommt wieder mit massiven Effekten, und dann ist am Ende der KVT-I doch wieder eine medikamentöse Therapie bei der Vielzahl unserer Patienten angesagt. Das heißt, KVT-I in der Balance zu Daridorexant als einem Langzeitschlafmittel zu sehen, ist unserer Ansicht nach weit von der praktischen Medizin weg. Wir haben die Alternative gar nicht. Wir müssen uns täglich innerhalb der Pharmaka entscheiden, was wir geben.

Und wir alle wissen: Schlafmittel sind zeitlich begrenzt einzunehmen. Wenn sie länger genommen werden, wird man abhängig. Die umfangreiche Verschreibung von Antidepressiva und Antipsychotika, die wir gerade bei nichtpsychotischen und auch nichtdepressiven Patienten sehen, ist unseres Erachtens der falsche Weg. Die haben mehr Nebenwirkungen, als wir das bei Daridorexant nach drei Jahren Erfahrung jemals gesehen haben. Aber uns die KVT-I als erste Linie auf Vergleichstherapie aufzudrücken, ist nicht mal von uns Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten gewünscht. Das ist einfach eine Illusion für unsere Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hajak. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Dr. Kunz; bitte.

Herr PD Dr. Kunz (DGAUM): Vielen Dank – Ich spreche zum einen für die DGAUM und zum anderen auch für mich selbst; denn ich leite eine Klinik, die in Deutschland ein Alleinstellungsmerkmal hat: Wir sind nämlich eine Klinik für Schlaf- und Chronomedizin. Das heißt, wir behandeln nicht in erster Linie den Schlaf von Patienten mit schlafbezogenen Atemstörungen – dafür gibt es in Deutschland eine gesetzliche Grundlage, um das abrechnen zu können –, sondern wir versuchen das Gehirn zu behandeln. Wir beschäftigen uns also gerade nicht mit Apnoe. Das heißt, dass wir in unserer Klinik pro Jahr ungefähr 1 000 neue und insgesamt 2 000 Patienten mit Insomnie behandeln.

An dieser Stelle hat es eine dramatische Veränderung gegeben, die in der ganzen Diskussion für mich bisher nicht gewichtet worden ist. Über welche Patientengruppe sprechen wir hier eigentlich? Hier wird gerne die nichtorganische Insomnie F51.0 der ICD-10 herangezogen. Aber das gilt nicht mehr. Das ist eine klitzekleine Gruppe. Die F51.0, wofür auch die KVT-I eine Wirksamkeit nachgewiesen hat, beinhaltet im Wesentlichen die Übererregung, die Angst vor

der Nacht, die psychophysiologische Insomnie, die viele Menschen, die schlecht schlafen, entwickeln: „Wenn ich heute Nacht nicht schlafen kann, bin ich morgen nicht leistungsfähig.“ Da hilft die KVT-I.

Die Indikationsgruppe, über die wir heute sprechen, ist eine völlig andere. Wir reden über die insomnische Störung. Bedauerlicherweise ist das in Deutschland von DIMDI nicht übernommen worden. Aber die insomnische Störung ist in ICD-11 eine Störung, die bei Ein- und Durchschlafstörung kodiert werden soll, völlig egal, ob es einen anderen Grund gibt, der vielleicht diese Schlafstörung bedingt. Das heißt, wir reden nicht über eine kleine Gruppe von Patienten, sondern wir reden von der häufigsten Störungsgruppe der gesamten Medizin.

Jeder Patient mit einer Depression hat eine Schlafstörung. Jeder Patient mit einer kognitiven Beeinträchtigung, Angststörung, hormonellen Störung oder Schilddrüsenerkrankung hat auch eine Schlafstörung. Nach ICD-11 – insomnische Störung – ist das als ein einzelnes Erkrankungsbild zu kodieren. Daridorexant hat genau darauf abgezielt. Das heißt, wir reden von 10 Prozent der Normalbevölkerung und nicht von einem kleinen Teilbereich psychiatrischer Patienten, sondern von etwas ganz anderem.

Und es ist völlig absurd, dass wir einen Patienten zum Beispiel mit einer beginnenden Demenz als erstes einmal mit einer KVT-I behandeln. Das ist wirklichkeitsfremd. Das hat nichts damit zu tun, ob das überhaupt möglich wäre, weil es dafür genügend Psychologen oder Psychotherapeuten in Deutschland geben müsste, sondern das macht gar keinen Sinn. Inhaltlich würde niemand auf die Idee kommen, diese Patienten mit einer KVT-I zu behandeln. Auch eine schwere Depression mit gleichzeitiger Schlafstörung würde ich als erstes einmal antidepressiv behandeln und weiteres auch.

Wir reden hier von einer anderen Störung. Es ist sehr klar, dass dafür die Studien mit Daridorexant durchgeführt worden sind. Das heißt, zuallererst müssen wir einmal danach fragen, auf welche Patientengruppe der Antrag zielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Kunz. – Herr Professor Schöbel, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Schöbel (DGSM): Vielen Dank. – Ich kann mich den Vorrednern eigentlich nur anschließen. In der Tat ist es so, dass die KVT-I nicht so verfügbar ist, wie wir uns das wünschen würden. Ich vertrete zum Beispiel hier die einzige Hochschulambulanz für Schlafmedizin in Nordrhein-Westfalen. Wir haben über 3 000 schlafgestörte Patienten jedes Jahr. Ich kann sagen, dass sicher von den meisten Patientinnen und Patienten auf ihrem Weg bereits einzelne Module dieser KVT-I schon durchlaufen worden sind – auch wenn sie dann so nicht genannt werden –, wie zum Beispiel schlafhygienische Maßnahmen, natürlich ohne großen Erfolg; denn sonst würden sie bei uns nicht aufschlagen. Zudem ist es richtig, dass es der KVT-I an einem standardisierten Manual auch für die Therapeutinnen und Therapeuten mangelt.

Mittlerweile gibt es die digitalen Gesundheitsanwendungen, die basierend auf dieser KVT-I gewisse Module umsetzen, aber sie sind sicher nicht eins zu eins vergleichbar. Auch hier sehen wir letztlich hohe Abbruchzahlen bei unseren Patientinnen und Patienten. Deswegen brauchen wir hier auch eine wirksame medikamentöse Option, die vielleicht nicht nur sequenziell, sondern gleichzeitig den Patienten mitgegeben werden kann, um sie zum Beispiel erst mal überhaupt in die Lage zu versetzen, solche kognitiv-verhaltenstherapeutischen Elemente noch weiter umzusetzen.

Deswegen ist die Best Supportive Care in der Tat das, was die behandelnden ärztlichen Kolleginnen und Kollegen als solche auch beschreiben, nämlich dass gewisse Maßnahmen von Patienten häufig schon umgesetzt worden sind, auch wenn das nicht der KVT-I entspricht, wie sie vielleicht definiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schöbel. – Herr Professor Winter, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Winter (DGN): Vielen Dank. – Es wurde schon viel zu der Hauptindikation und den wichtigen Gruppenpopulationen gesagt. Die Zielpopulationen sind die, die mit Hypnotika therapiert werden. Ich vertrete hier die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, aber auch unser Zentrum für Schlafmedizin und Epilepsie. Die Patientenpopulation, die ich vertrete, hat eine besondere Vulnerabilität. Sie ist vulnerabler gegenüber Komorbiditäten und pharmakologischen Einflüssen, sodass gerade diese Patienten eine sichere und vom Nebenwirkungsprofil optimale Therapie brauchen.

Stellen Sie sich einen neurologischen Patienten vor: Häufig sind das immobile Patienten. Sie haben aufgrund von Bewegungsstörungen oder anderer neurologischer Erkrankungen nicht die gewünschte Mobilität, die vielleicht andere psychiatrische Patienten haben, sodass der Zugang zu Verhaltenstherapie für sie sowieso eingeschränkt ist. Auch haben diese Patienten häufig begleitende kognitive Störungen, die das Umsetzen dieser Verhaltenstherapie zum Misserfolg werden lässt. Zudem kommen sie nicht mit digitalen Anwendungen zurecht. Ich kann also letztendlich sagen, dass die digitale Anwendung der kognitiven Verhaltenstherapie durch die Therapeuten bei unserer Patientengruppe sehr eingeschränkt ist. Einmal von der schlechten Verfügbarkeit dieser Therapie abgesehen, brauchen wir aber auch bei einer besseren Verfügbarkeit andere Lösungen.

Es handelt sich auch um eine Gruppe von Patienten, bei der häufig schwere Schlafstörungen auftreten. Das heißt, es handelt sich nicht um eine vorübergehende Schlafstörung, die durch Stress oder andere Situationen hervorgerufen wird, sondern sie ist begleitend zu unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen. Das Ausmaß dieser Störung braucht schon eine pharmakologische Intervention. Es ist auch mit einer kurzen Therapiedauer von vier Wochen nicht getan, sondern sie brauchen ein Konzept und eine Strategie, die sicher und umsetzbar für sie sind.

Häufig greifen diese Patienten bedauerlicherweise auf eine Dauertherapie mit Benzodiazepinen zurück. Der Markteinführung von Daridorexant war eine große Erleichterung. Wir konnten einige Patienten mit großem Erfolg umstellen. Wir haben gesehen, wie wir Toleranzentwicklung und Abhängigkeit verhindern konnten und Patienten eine stabile Dosis beibehalten haben. Ansonsten war es so, dass die Patienten immer bei der Vorstellung gesagt haben, das Benzodiazepin wirke bei ihnen nicht oder sie haben nach einer höheren Dosis verlangt.

Das konnten wir durch einen völlig anderen pharmakologischen Einsatz – nicht im GABAergen System, sondern im Orexin-System – kardinal verändern. Interventionen im GABAergen System sind auch gefährlich in Bezug auf Delir. Unsere Patienten sind gerade prädisponiert, delirante Zustände zu entwickeln, während wir Patienten mit dem Orexin-System viel sicherer behandeln können. Wir haben klinisch gesehen, dass neurologische Patienten eindeutig von Daridorexant profitiert haben. Das ist eine große Erleichterung. Wir und auch die anderen Kollegen sehen in der Therapie eine gute Lösung und appellieren, die Therapie fortzusetzen und leichter zugänglich zu machen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Winter. – Ich mache hier einen Cut, bevor ich weitere Fragen zur Studie an den pU stelle. Gibt es zu dem Komplex Fragen seitens der Bänke Patientenvertretung? IQWiG? – Frau Nink vom IQWiG; bitte.

Frau Nink (IQWiG): Guten Tag. – Ich wollte noch einmal kurz auf den Beitrag von Herrn Kunz eingehen. Sie haben auch beschrieben, welche Patientinnen und Patienten hier betroffen sind. Ich wollte dazu nur ergänzen, dass in den Studien 301 und 303 tatsächlich Patientinnen und Patienten mit akuten oder instabilen psychiatrischen Erkrankungen ausgeschlossen waren. Neben diese Patientinnen und Patienten wurden auch solche mit Angststörungen, schweren Depressionen, bipolaren Störungen, Schizophrenien usw., die pharmakologisch behandelt werden, und auch Demenzpatienten nicht in diesen Studien berücksichtigt. Das wollte ich einfach an der Stelle noch ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Dazu hat jetzt das Wort Herr Dr. Kunz.

Herr PD Dr. Kunz (DGAUM): Jawohl, die Akuten sind nicht dabei. Aber wer stabil war und in Bezug auf diese Störungsbilder behandelt worden ist, durfte auch krank sein. Das heißt, auch dauerhaft Behandelte wurden eingeschlossen. Das war ein wichtiger Teil. Dass damals nicht die nichtorganische Insomnie angegangen worden ist, sondern die insomnische Störung, ist gerade für Europa bahnbrechend; denn das gab es in Europa gar nicht.

DSM-5 wurde 2013 in den USA überhaupt erst eingeführt. Ich habe immer gedacht, das kommt nie. Ich habe mir das Kleingedruckte durchgelesen und dort steht, dass das per Vertrag eins zu eins in die ICD übernommen werde. Ich habe trotzdem gesagt: „Das kommt niemals.“ Dann ist es 2019 von der Weltgesundheitsorganisation exakt so übernommen worden. Darauf hat sich sehr früh die Firma Idorsia eingestellt. Ich war selber mit dabei und habe nicht zuletzt auch immer wieder darauf gedrängt, dass wir nicht in diese kleine Sondergruppe nichtorganische Insomnie einsteigen, sondern dass wir das weitermachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß von der GKV hat das Wort.

Frau Groß (GKV-SV): Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zur Dauer der Therapie: Wie gehen Sie vor, wenn Sie in der Praxis die Therapie beenden wollen bzw. wenn Sie feststellen wollen, ob noch ein weiterer Bedarf besteht? Gemäß Fachinformation sollte die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein. Wie handhaben Sie das in der Praxis?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Als Erster hat das Wort Herr Professor Hajak.

Herr Prof. Hajak (DGPPN): Danke. – Ich finde die Frage sehr wichtig. Wir sind bei der Insomnie weiterhin der Meinung, dass das eine Erkrankung ist, die auch vorübergehend sein kann. Das heißt, es ist ein chronischer Schlafstörungsmechanismus in Verbindung mit einer akuten Stressreaktion. Das hat in der Regel die Folge – das sind wir von allen Schlafmitteln gewohnt –, dass es sich bei Neuverschreibung an Patienten im ambulanten Setting, die eigentlich nach vier Wochen wieder vorstellig werden sollten, eingebürgert hat – vor allem bei Kassenpatienten –, dass das im Quartal geschieht, also relativ spät. Das ist aktuell den langen Wartezeiten in den Ambulanzen zuzuschreiben.

Mit Daridorexant haben wir eine ganz neue Erfahrung gemacht: Wir haben das erste Mal die Möglichkeit, ein Medikament, das typischerweise von uns über drei Monate eingesetzt wird – das ist das Setting: Man sieht den Patienten innerhalb von drei Monaten ein- bis zweimal, manche der Hausärzte verschreiben das auch nur einmal –, nach einem Quartal abzusetzen. Das macht man dann auch, und zwar abrupt. Das ist unter den Mitteln, die wir kennen, das erste schlaffördernde Mittel, das wir abrupt absetzen können, ohne zwei Dinge zu bekommen: Entzugssymptome und eine sogenannte Rebound-Insomnie. Das heißt, die Schlafstörung kommt stärker zurück, als sie am Anfang war. Der Patient fällt in einen Zustand, der schlimmer ist als am Anfang. Die Forschungsdaten zeigen deutlich, dass es bei dieser Substanz nicht anders wäre als bei einem Placebo-Präparat.

Das heißt, wir machen regulär spätestens nach einem Quartal einen Absetzversuch und schauen uns dann den Patienten an. Den muss man allerdings schon eine Woche später wiedersehen, um zu schauen, ob er auf diese Situation reagiert. Dann sieht man, dass der Großteil der Patienten nach drei Monaten mit diesen chronischen Störungen nicht ausreichend behandelt ist. Das Spannende ist, dass – und wir haben drei Jahre Erfahrung –, wenn man das ein halbes oder ein dreiviertel Jahr weiterführt und dann einen Absetzversuch macht, sich die Anzahl derjenigen, die dann remittiert bleiben – also komplett gesund sind –, verdreifacht hat. Man sieht interessanterweise auch in den Studien, in denen man nach drei Monaten einen Absetzversuch gemacht hat, einen Rückfall im Mittelwert der Schlafqualität. Nach einem Jahr sieht man den überhaupt nicht mehr.

Das heißt, wir haben inzwischen die Fantasie, ohne es beweisen zu können, dass wir hier das erste Mal ein Mittel haben, das, weil es im Arousal-System, also im Wachmachsystem arbeitet, wirklich zu einem Heilungsprozess dieser nervalen Übererregung des Gehirns führt. Also das ist für uns, die wir auch wissenschaftlich denken, supersexy. Wir wollen die Patienten heilen. Wir wollen denen nicht lebenslang ein Mittel als Krücke geben. Das wäre auch möglich, und bei Blutdruck-Patienten würde man das machen. Aber wir haben das erste Mal ein Mittel, wo wir bei einem Teil der Patienten nach dem Absetzen nach einem halben bis dreiviertel Jahr sehen, dass die ohne Mittel normal und gut schlafen können. Das ist die Innovation, die eigentlich die DGPPN und alle Nervenärzte am meisten bewegt; denn das hatten wir bisher noch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hajak. – Jetzt hat Herr Dr. Kunz das Wort; bitte schön.

Herr PD Dr. Kunz (DGAUM): Schon vor 30 Jahren habe ich von Professor Hajak gelernt. Auch heute kann ich erst mal nur das bestätigen, was er gerade gesagt hat: „Wunderbar!“ Genau so ist es. Ich glaube, man kann das nicht deutlich genug sagen, worum es eigentlich geht. Es handelt sich hier eben mal nicht um Schlafmittel, so wie wir das alle in den letzten 30, 40 Jahren gelernt haben. Die Wirkung kommt nicht in der ersten Nacht, da passiert häufig überhaupt gar nichts, sondern sie braucht eine ganze Weile, bis sie sich einstellt. Das Entscheidende ist aber gar nicht, dass man dann nachts schläft, sondern das Entscheidende ist, wie es mir einem am nächsten Tag geht.

Der Schlaf hat viele Funktionen. Jedes Kleinkind weiß, wenn es eine Nacht schlecht schläft, ist es am nächsten Tag schlecht drauf. Die am Anfang gestellte Frage, wie lange ich ein Mittel gebe, hat häufig etwas damit zu tun, wie lange diese insomnische Störung schon vorliegt. Bei einem 25-Jährigen, der Liebeskummer hat und fünf Tage schlecht schläft, kann ich es vielleicht auch nach zwei Wochen wieder absetzen. Bei einem 60-Jährigen, der seit 30 Jahren schlecht schläft, frage ich mich, wie er überhaupt die letzten 30 Jahre funktionieren, arbeiten und überleben konnte? Hier können wir nicht davon ausgehen, dass all das, was in diesen 30 Jahren wegen der Schlafstörung nachts nicht stattgefunden hat, innerhalb von wenigen Wochen vorbei ist. Da dauert einen längeren Zeitraum.

Ob es da Patienten gibt, die wir auch länger als ein Jahr behandeln müssen, wissen wir noch gar nicht; das finden wir gerade erst raus. Aber es ist sehr unterschiedlich, wie lange ich die Patienten behandle. Wir machen es Pi mal Daumen so: Bei denjenigen, die älter sind, bringen wir erst einmal Ruhe hinein. Viele dieser älteren Patienten sagen auch in den ersten Wochen: „Herr Kunz, da passiert nichts! Gar nichts!“ Ich habe Patienten, die mir erst nach drei, vier Monaten sagen: „Herr Kunz, gut, dass ich durchgehalten habe. Ich hatte längst aufgegeben, aber da passiert jetzt etwas.“ Das heißt, den Zeitraum, wie lange wir behandeln, müssen wir in Zukunft mit den Patienten gemeinsam festlegen.

Der Chef von Professor Hajak hat einmal gesagt: „Schreiten wir zum Äußersten! Reden wir mit dem Patienten! Hören wir ihm einfach mal zu, wenn es um seine spezielle insomnische Störung geht; denn die ist sehr unterschiedlich!“

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Kunz. – Herr Dr. Ries, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Ries (NeuroCentrum): Ich möchte mich noch mal aus Sicht des Niedergelassenen äußern. Es steht in der Zulassung ganz klar: „Wir müssen die Sinnhaftigkeit und Notwendigkeit der Therapie überprüfen.“ Das gilt aber für alle Therapien: Das ist bei einer antidepressiven Therapie, einer Schlafstörung und auch einer neurologischen Erkrankung so.

Tatsächlich kann man unproblematisch mit Daridorexant einen Auslassversuch machen, weil es all die Absetzphänomene, die wir von anderen Substanzen kennen, nicht gibt. Wir sehen häufig – das zeigen auch die Studien –, dass diese drei Monate bei einer wirklichen chronischen Insomnie nicht ausreichend sind. Aber wir sind gehalten – ähnlich wie in der

Migränetherapie mit den modernen Antikörpern –, nach einem gewissen Zeitraum zu schauen, ob es auch ohne das Medikament geht. Das Gute ist, dass das unproblematisch möglich ist.

Ich denke – auch von der Studienlage her –, dass dieses eine Jahr für Patienten, bei den man es nach drei Monaten vielleicht versucht hat und es nicht funktioniert hat, ein guter Zeitraum ist, um es noch einmal zu versuchen und damit die Therapienotwendigkeit zu dokumentieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Ries. – Ich habe noch eine technische Frage. Eben ist von Frau Groß auch die Fachinformation angesprochen worden. Hier ist die Überprüfung nach drei Monaten vorgesehen und anschließend eine regelmäßige Beurteilung, und zwar jenseits der Frage, wie lange der Wirkstoff dann am Ende gebraucht wird.

Meine Frage an den pU ist: Wie haben Sie diese Beurteilung beim Übergang nach drei Monaten in die 303er-Studie und im weiteren Verlauf konkret operationalisiert? Das würde ich gerne noch einmal vom pharmazeutischen Unternehmer erfahren. – Bitte, Herr Dr. Wegener.

Herr Dr. Wegener (Idorsia): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Die Gründe, warum die Studienteilnehmenden sich nach der Studie 301 dagegen entschieden haben, in die Studie 303 weiterzugehen, wurden nicht dokumentiert. Wenn man aber den Gedanken ein bisschen weiterspinnt, dann ist das sicherlich eine wertvolle Information gewesen. Allerdings – um jetzt schon mal auf die methodischen Aspekte unserer Auswertung einzugehen – ist es hier so, dass diese Information uns dabei helfen könnte, zu entscheiden, ob es hier gewissermaßen einen Selektions-Bias in der Patientenpopulation gibt, die dann in der Studie 303 fortschreitet.

Aus diesem Grund haben wir auch in der Stellungnahme entsprechende Analysen nachgereicht, die zeigen sollen, dass der Behandlungseffekt, den wir in den ersten zwölf Wochen bei der Studie 301 sehen, keinen Einfluss auf die Tatsache hat, ob die Patienten in die Studie 303 weitergegangen sind oder nicht. Unserer Ansicht nach haben wir damit gezeigt, dass die Begründung, warum die Patienten nach der Studie 301 ausgeschieden sind, ein Stück weit weniger relevant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Kunz hat sich dazu noch gemeldet, glaube ich.

Herr PD Dr. Kunz (DGAUM): Entschuldigen Sie bitte, dass ich mich schon wieder zu Wort melde, aber ich war bei beiden Studien dabei. Wir hatten allein 40 Patienten, die in die 303-Studie übernommen worden sind; eine ganze Reihe wurden herausgenommen. Wir hatten auch sehr viele Ältere. Ich glaube, es waren 35 Ältere über 65 Jahre dabei. Die meisten dieser Patienten sind 20 Jahre lang mit Medikamenten gegen ihre Schlafstörungen behandelt worden, viele von denen über Jahrzehnte mit Z-Substanzen. Wie wir alle wissen, haben Z-Substanzen keine gute Lobby. Das heißt, diese Patienten gehen davon aus, dass sie abhängig sind. Viele dieser Patienten, die nach drei Monaten aufgehört haben, sagten zu mir: „Herr Kunz, ich bin doch ganz froh, dass es mir jetzt so gut geht, aber ich möchte doch nicht schon wieder abhängig werden von einer schlafgezogenen Substanz.“

Ich habe viel Arbeit hineingesteckt, um diesen Patienten klarzumachen, dass diese Substanz völlig anders ist, aber ich habe nicht jeden davon überzeugen können. Die haben gesagt: „Nee, Herr Kunz, das ist mir zu gefährlich. Das ist doch noch in der wissenschaftlichen Prüfung. Das wissen wir doch noch gar nicht.“ Das heißt, viele der Patienten, die dann an dieser Stelle nicht weitergemacht haben, sind zentral Patienten, die eine chronische Insomnie hatten, die schlicht und ergreifend Angst hatten, dann in eine neue Abhängigkeit hineinzurutschen. Aus unseren Daten wissen wir alle mittlerweile, dass das völlig unbegründet war. Aber so sind Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das Wort hat Frau Keuntje von der KBV; bitte.

Frau Keuntje (KBV): Ich hätte auch noch mal eine Frage zu der Methodik, und zwar die Studie 301 betreffend. In der Placebo-behandelten Run-In-Phase wurde – um die Einschlusskriterien zu bestätigen – in etwa die Hälfte der Patienten ausgeschlossen. Meine Frage geht auch noch mal an den pU: Sind das hier die gleichen Gründe für den Ausschluss dieser Patienten, wie eben schon genannt? Greift hier auch ein gewisser Placeboeffekt? Um was für Patienten handelt es sich hier, die an dieser Stelle ausgeschlossen wurden? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Dr. Wegener; bitte.

Herr Dr. Wegener (Idorsia): Es wurden diverse Ein- und Ausschlusskriterien angesetzt. Dementsprechend waren die Patienten im Rahmen dieser Screening-Phase ein- bzw. ausgeschlossen worden. Tatsächlich gab es diese Placebo-kontrollierte Run-In-Phase. Dabei war sicherlich ein Ziel, wie es mittlerweile auch durch die FDA empfohlen ist, diese Placebo-behandelte Run-In-Phase zu haben, um tatsächlich Patienten auch auszuschließen, die sehr vom Best Supportive Care – oder Placebo in dem Fall – profitieren, um tatsächlich diesen Placeboeffekt ein Stück weit zu reduzieren. Man möchte gerade in dieser Indikation den Behandlungseffekt des untersuchten Arzneimittels selbst herausstellen und herausarbeiten.

Dazu muss noch gesagt werden, dass die Patienten, die ausgeschlossen werden, sehr wahrscheinlich auch Patienten sind, bei denen womöglich eine pharmakologische Therapie nicht unbedingt angezeigt ist. Das heißt, das sind die Patienten, die tatsächlich auch von Best Supportive Care profitieren, bei denen eine entsprechende pharmakologische Behandlung nicht nötig ist, weil sie vielleicht auch von Schlafhygienemaßnahmen oder „Over-the-counter“-Arzneimittel profitieren könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Keuntje, haben Sie noch eine Nachfrage?

Frau Keuntje (KBV): Ich habe in dem Zusammenhang noch mal eine Nachfrage an die Kliniker. Sind die Placeboeffekte in dem Ausmaß, wie Sie die auch in der Versorgung beobachten? Ist das nachvollziehbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Professor Hajak; bitte.

Herr Prof. Hajak (DGPPN): Als Psychiater und Psychotherapeuten wissen wir, dass Placeboeffekte ein grundlegendes Phänomen aller dieser – ich sage mal – Befindlichkeitsstörungen im weiteren Sinne sind. Übrigens gehören auch Schmerzen in diese Kategorie, wenn man das möchte. Das heißt, wir haben eine Bewertung des Schweregrades der Krankheit nur durch die Informationen der Patienten. Die ist in allen Bereichen, wo Emotion, Affekt, Schmerz im Gehirn geschaltet wird, relativ suggestibel.

Das heißt, die Placeboeffekte, die man einkalkuliert, sind relativ hoch. Das kennen wir von Antidepressiva. Sie sind übrigens noch höher bei Antidepressiva- und Angstmitteln als bei Schlafstörungsmitteln. Schlaf ist doch sehr gut bemessbar. Wenn man nachts wach ist, weiß man das. Angst ist relativ. Die Placebo-Response ist da, aber sie ist geringer, als wir es von der Psychiatrie sonst kennen. Das ist sicher zu berücksichtigen, aber nicht das Entscheidende.

Zur Placebofrage: Ich habe die Studie nicht mitgemacht, aber ich habe Kollegen befragt. Die meisten von ihnen sagten, die Patienten waren oft nicht schwer genug krank. In der genauen Anamnese war klar gefordert, dass es chronisch Kranke sein mussten. Das heißt, manche Patienten, die glauben, dass sie jahrelang Schlafstörungen hätten, schlafen zweimal in der Woche schlecht: bevor die Schwiegermutter kommt und vielleicht von Sonntag auf Montag, weil man dann wieder zur Arbeit muss. Die wurden massenhaft ausgeschlossen, weil sie nicht in diese Studie gehören. Die sind laut Screening-Fragebogen chronisch Schlafgestörte.

Aber da sind wir uns hier alle einig, dass das nicht diejenigen sind, die wir primär mit einem Medikament behandeln wollen. Wir müssen die behandeln, die die Störung häufig pro Woche haben und das durchgehend über drei Monate. Das selektiert das Patientengut schon klar auf

eine deutlich kleinere Gruppe. Aus ärztlicher Sicht sind wir der Meinung, dass nur die über ein halbes oder ein Jahr ein Mittel bekommen sollten, alle anderen eher nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hajak. – Herr Dr. Kunz, Sie haben das Wort.

Herr PD Dr. Kunz (DGAUM): Ich möchte zwei Aspekte ergänzen. Erstens: Bei 40 Prozent der über 65-Jährigen war der Placeboeffekt sehr deutlich geringer ausgeprägt als bei allen anderen Patienten. Sie konnten ihn teilweise gar nicht so genau sehen. Er war kaum noch vorhanden.

Zweitens: Nach zweimaligem Absetzen – also nach drei Monaten und insbesondere nach zwölf Monaten – war der Placeboeffekt kaum noch zu unterscheiden. Das ist ziemlich spannend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Kunz. – Herr Dr. Ries, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Ries (NeuroCentrum): Ich glaube, es ist ganz wichtig, sich zu vergegenwärtigen, dass mit Einschluss in eine Studie quasi die Best-Supportive-Care-Situation eingetreten ist; denn kein Patient, den wir in der Niederlassung behandeln, wird so intensiv betreut, beraten und gecoacht wie ein Patient in einer Studie. Wir sehen die Placeboeffekte natürlich auch in neurologischen Studien, wo man das manchmal gar nicht glauben würde, nämlich in Demenzstudien. Aber das ist dieser Best-Supportive-Care-Aspekt, der in der Studie zum Tragen kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Ries. – Frau Keuntje, ist die Frage beantwortet?

(Frau Keuntje [KBV]: Ja, vielen Dank, das war nachvollziehbar!)

– Danke schön. – Frau Nink vom IQWiG möchte das Wort ergreifen.

Frau Nink (IQWiG): Ich wollte auch noch mal einen etwas anderen methodischen Aspekt ansprechen, der vorhin schon einmal angeklungen ist, nämlich den der Abbrecher aus der Studie 303. Wir haben hier prinzipiell die Situation, dass die Studiendauer in der 301-Studie – das ist eine 12-Wochen-Studie – zu kurz ist. Ich glaube, da sind wir uns alle einig. Ich habe jetzt auch im Laufe der Anhörung noch einige weitere Argumente gehört, die dafür sprechen, dass für die vorliegende Situation zwölf Wochen zu kurz sind. Es sind zudem auch für die isolierte Studie 301 gar nicht die Ergebnisse im Modul 4 entsprechend für alle Endpunkte aufbereitet, sondern primär wurde im Modul 4 die Studie 301 mit der Fortführung in die Extensionsstudie 303 vorgelegt.

Die Situation ist jetzt die, dass weniger als die Hälfte der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Studienarmen in die 303-Studie übergegangen sind. Das ist also eine große Anzahl an Patienten, die abgebrochen und nicht in der 303-Studie weitergemacht haben. Der pharmazeutische Unternehmer hat eben noch mal erläutert: Wir wissen nichts über die Abbruchgründe der Patientinnen und Patienten – Herr Kunz hat uns einen kleinen Einblick in seine Studienerfahrungen gegeben –, aber wir können nicht davon ausgehen, dass das rein zufällig passiert ist. Wir können von dem, was unsere Biometriker als „missing completely at random“ bezeichnen würden, hier einfach nicht ausgehen.

Das beschreiben auch Ihre Erfahrungen, Herr Kunz. Sie berichten, dass Patienten, die zum Beispiel besondere Ängste hatten, nicht weitergemacht haben. Deswegen ist die Strukturungleichheit in den Gruppen nicht mehr gegeben. Dieses Problem haben wir hier, und das – glaube ich – können wir auch nicht mehr auflösen, weil die Informationen, warum die Patientinnen und Patienten abgebrochen haben, nicht vorliegen. Das wurde jetzt schon einige Male erwähnt. Das lässt sich auch nicht mit den Analysen lösen, die jetzt zu den Baseline-Charakteristika und zu den Effekten nach zwölf Wochen vorgelegt wurden.

Wir können sogar an den Charakteristika sehen, dass es durchaus welche gibt, die zwischen Patienten unterscheiden, die weitergemacht haben und die nicht weitergemacht haben. Zum Beispiel können wir beim ISI-Score sehen, dass es bei Patientinnen und Patienten, die bei einem ISI-Score über 22 sind und eine besonders starke Ausprägung ihrer Schlafstörung haben, eine Unterscheidung gibt zwischen denen, die weitergemacht haben und die nicht weitergemacht haben, und zwar tatsächlich auch nur im Daridorexant-Arm und nicht im BSC-Arm. Das heißt, es gibt zwischen den Studienarmen Unterschiede. Unsere Vermutung, dass es durch diese vielen Abbrüche eine Strukturungleichheit gibt, wird durchaus auch von den vorliegenden Daten unterstützt.

Das wollte ich nur noch einmal hier anmerken; denn das ist – losgelöst von den Fragen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und Vorbehandlung – auch der wesentliche Datenkörper, den wir als Problem in der Studie sehen. Zum Schluss noch einmal die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Warum wurde die Studie nicht anders angelegt bzw. warum haben Sie diese Abbruchgründe nicht erfasst?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Herr Dr. Goertz hatte sich für den pU gemeldet; bitte.

Herr Dr. Goertz (Idorsia): Vielleicht darf ich als Erstes darauf eingehen, warum wir die Studie 301 nicht einzeln dargestellt haben. Wir betrachten die beiden Studien 301 und 303 als eine gemeinsame Studie, weil wir hier in einem anderen Bereich sind als bei der ersten Bewertung. Das ist der Grund, warum wir die 301-Studie nicht einzeln aufgeführt haben.

Ich möchte zweitens noch mal auf die Unterschiede eingehen. Herr Wegener hat vorhin schon gesagt, dass die Ergebnisse der 17 Endpunkte, die wir in der Stellungnahme dargestellt haben, zeigen, dass es zwischen den Endpunkten keine Interaktion gibt zwischen der Behandlung und der Tatsache, ob die Patienten weitergehen oder nicht. Das ist für uns eigentlich ein deutliches Signal dafür, dass die sich die Patienten zumindest nicht hinsichtlich dieses Merkmals unterscheiden.

Natürlich mag es so sein, dass bestimmte Patienten nicht weitergehen – wie vorhin schon von Herrn Dr. Kunz gesagt wurde –, weil sie Angst davor haben, dass sie wieder in eine Abhängigkeit hineinkommen. Es ist klar, dass es dort durchaus Unterschiede in der Population geben kann. Das Entscheidende ist aber, dass sich die Patienten eben nicht darin unterscheiden, wenn es um den Vorteil von Daridorexant geht. Das heißt, es gibt keine Interaktion. Das ist das entscheidende Kriterium an der Position. – Herr Dr. Wegener wollte auch noch etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir mit Herrn Wegener weiter; bitte.

Herr Dr. Wegener (Idorsia): Ich habe noch eine Ergänzung zur Patientencharakteristika, die wir in der Stellungnahme nachgereicht haben. Frau Nink hatte den ISI angesprochen. Da gibt es in der Tat keinen Unterschied, was die Anteile beim ISI größer als 22 angeht. Aber wir haben auch die entsprechenden Mittelwerte des ISI mitgeliefert, die zeigen, dass die Zwischenarme ausgeglichen sind. Das heißt, man muss sich wahrscheinlich auch die Verteilung mit einem ISI unter 22 anschauen, sodass wir hier den Mittelwert für relevanter halten als den Anteil kleiner oder größer als 22.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Wegener. – Herr Professor Hajak, Sie haben das Wort; bitte.

Herr Prof. Hajak (DGPPN): Frau Ninks Argumentation ist schon sehr schlüssig, wenn man rein methodologisch herangeht: Was passiert mit einem Wechsel einer Patientengruppe bei einer Studienweiterführung? Das haben wir im Referat Schlafmedizin der DGPPN in Vorbereitung auf den heutigen Tag diskutiert, weil uns sehr viel an dem Produkt liegt aufgrund der klinischen Erfahrungen.

Die Patienten, die an den Studien teilgenommen haben, bestätigen nicht nur die Berichte von Herr Kunz, sondern bei einem erheblichen Teil ist wohl tatsächlich in drei Monaten eine massive Besserung eingetreten, und zwar interessanterweise nicht nur in der Beurteilung des nächtlichen Schlafens. Es ist schon angeklungen: Ein Großteil kommt zur Behandlung, weil sie zwar schlecht schlafen, aber vor allem am Tage müde sind oder erschöpft. Das ist das Schlüsselkriterium für eine gute Behandlung eines Schlafgestörten. Sehr viele sind nach drei Monaten sehr glücklich und sagen: „Das reicht mir jetzt; denn ich bin das erste Mal am Tag wieder fit.“ Drei Monate sind für einen Großteil der Patienten eine sinnvolle Behandlungsdauer, aber für einen Teil eben nicht.

Interessant ist, wenn wir klinisch arbeiten und Patienten quartalsweise einbestellen, wie es in unserer Ambulanz ist, ist ein Teil nach einem Quartal so glücklich, dass er eigentlich zufrieden ist und einen Auslassversuch machen möchte. In 3 Monaten erreicht man schon eine gewisse Stabilität. Die klinische Praxis bestätigt, was die Berichte der Investigatoren der Studie sagen. Sie werden sagen, das seien keine validen Datenerhebungen. Da muss ich Ihnen recht geben. Das hätten Sie befragen müssen. Das ist ein dummer Fehler im Studiendesign. Aber die klinische Praxis sagt uns, dass wir auch bei einem Teil der Patienten nach drei Monaten Stabilität erreichen. Bei den chronisch Kranken und den seit 20 Jahren schwer Schlafgestörten, die wir auch haben – Herr Kunz erwähnte sie schon –, reicht das definitiv nicht aus und man muss weiterbehandeln.

Ich vermute, dass zum Großteil schwerer Kranke in den Studien auftauchen und die Gesunderen eher ausgeschlossen wurden. Das begeistert mich als Wissenschaftler, und es erklärt mir die hohen Unterschiede zwischen Placebo und Verum, die wir bei Studien zu Schlafstörungen sonst nicht sehen, weil vermutlich das schwerer Kranke waren. Interessanterweise funktionieren Pharmaka oft bei schwerer Kranken besser als bei leichter Kranken. Bei leichter Kranken ist der Placeboeffekt sehr viel höher. Wir haben die – das sieht man am Schweregrad des ISIs, wo die Schweregradbewertung mit einer Skala durchlaufen –, die ziemlich schwerkrank sind und dann erstaunlicherweise sehr gut werden. Vermutlich ist das eine Selektion in der Studie, die nicht zuungunsten der Qualität der Studie geht.

Das trifft auf unsere Tagepopulation – mittelschwer bis schwere chronische Insomnie – eher zu. Wir würden leicht Schlafgestörten das Produkt nur vorübergehend geben – die müssen schon auch chronisch sein –, aber dann ist ein Quartal vermutlich genug für ein Drittel bis die Hälfte der Patienten. Ganz genau wissen wir das noch nicht. Die drei Jahre Erfahrung zeigen uns aber, dass ein großer Teil eine längere Behandlung braucht und ein Teil nach einem Quartal schon glücklich ist. Das haben wir bei Zolpidem und Zopiclon und all den anderen Z-Substanzen bisher nicht gesehen. Die Patienten, die wir mit Antidepressiva – also Off-Label – in der Indikation behandeln, berichten uns alle von Müdigkeit am Tag und Erschöpfung, weil sie Hangover-Effekte haben.

Wir haben das erste Mal ein Produkt – das ist in den Daten nachgewiesen –, bei dem es nicht nur um Schlafverbesserung geht, sondern um Tagesbefindlichkeitsverbesserung. Die University of Pittsburgh hat die neue Skala IDSIQ entwickelt. Das ist das Beste, was wir an objektiver Bemessung von Tagesperformance haben, und die reagiert erstaunlicherweise recht schnell. Schon nach acht Wochen werden die Kurven besser und die Schlafgestörten funktionieren wieder. Das haben viele über Jahre nicht erlebt.

Das ist meine Interpretation zum Übergang. Wie gesagt: Das ist keine Befragung in der Studie. Die Validität der Aussage ist subjektiv, aber die klinische Praxis zeigt, dass es so tatsächlich passiert ist. Schwerer Kranke sind weitergeführt worden und das erfolgreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hajak. – Herr Wegener, Sie stehen jetzt im Chat. War das eine neue Meldung?

(Herr Wegener [Idorsia]: Ja, das ist eine neue Meldung!)

– Bitte, dann haben Sie das Wort.

Herr Dr. Wegener (Idorsia): Ich habe noch mal zwei Punkte, die ich hierzu aufgreifen möchte. Erster Punkt: Ich möchte noch mal kurz auf das rekurren, was Herr Dr. Goertz eben schon gesagt hat. Es ist im Hintergrund noch mal Selection Bias gefallen: Ich denke, die Analysen, die wir im Rahmen der Stellungnahme nachgeliefert haben und die die Interaktion zwischen den Behandlungseffekten in der Studie 301 und dem Weitergehen in die Studie 303 untersuchen, zeigen relativ deutlich, dass da kein Zusammenhang besteht. Beides besteht in der Population der Studie 303.

Zweiter Punkt: Die Krux ist der hohe Anteil an Patienten, der nach zwölf Wochen nicht von der Studie 301 in die Studie 303 übergegangen ist. Es wurde jetzt viel zur Versorgungsrealität gesagt, und ich möchte auch noch mal auf die Fachinformationen verweisen. Tatsache ist: Laut Fachinformationen soll innerhalb der ersten drei Monate die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung untersucht werden. Zudem möchte ich noch mal anbringen, was bereits hier sehr deutlich geworden ist: Die neue europäische Leitlinie für Insomnie sieht bei der entsprechenden Behandlungsempfehlung für Daridorexant sehr deutlich vor, dass diese Behandlung bis zu drei Monaten empfohlen wird und die Behandlung über drei Monate hinaus im Einzelfall abzuwägen ist.

Das heißt im Umkehrschluss, dass jegliche Studie, die Sie im Anwendungsgebiet durchführen und in der Daridorexant gemäß Fachinformation und Leitlinie gegeben und damit behandelt wird, unweigerlich zu der Situation führen wird, dass Patienten bis Woche 12 behandelt werden und im Anschluss daran ein vielleicht sogar nur kleiner Teil dieser Patienten längerfristig darüber hinaus. Das ist genau die Situation, die wir auch in den Studien 301 und 303 sehen. Es ist für uns sehr verständlich, dass das methodisch eine Herausforderung ist. Das haben wir auch selbst gemerkt.

Ich denke, wir haben im Rahmen der Auswertung unserer Daten diese Herausforderung bestmöglich gelöst, und dass wir die Versorgungsrealität und den Versorgungsalltag berücksichtigen müssen, die im Rahmen des AMNOG und im Rahmen der Nutzenbewertung immer einen hohen Stellenwert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Wegener. – Jetzt habe ich noch mal eine Wortmeldung von Frau Nink.

Frau Nink (IQWiG): Ich möchte mich jetzt nicht so verstanden wissen, dass die Patientinnen und Patienten auf Biegen und Brechen 52 Wochen behandelt werden sollen. Sie weisen zu Recht auf die Fachinformation hin, dass man danach auch schauen soll. Der Punkt ist: Wenn Sie zu der Entscheidung kommen, dass die Patientin oder der Patient nicht weiter von der Studie profitiert und Sie deswegen die Behandlung beenden, dann können Sie sie trotzdem weiterhin in der Studie behalten und beobachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink, für diese Klarstellung. – Ich schaue mal in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Frau Keuntje von der KBV hat noch eine Frage.

Frau Keuntje (KBV): Danke. – Ich möchte noch mal etwas zur Versorgungsrealität wissen. Vorhin wurde die Kurzzeittherapie mit Benzodiazepinen und Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten kurz angesprochen. Zu diesem Punkt habe ich noch mal eine Frage an die Kliniker: Erachten Sie eine Kurzzeittherapie mit den eben genannten Wirkstoffgruppen für das in der Studie untersuchte Patientenkollektiv überhaupt als sinnvoll? Wie würden Sie mit diesen Patienten in der Versorgung umgehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu noch mal kurz etwas sagen? – Herr Dr. Kunz; bitte.

Herr PD Dr. Kunz (DGAUM): Die Frage zu der Kurzzeitbehandlung mit Benzodiazepinen ist schwierig zu beantworten. Ich beginne einmal am Ende. Seit den letzten zehn Jahren sagt der Suchtreport der deutschen Bundesregierung jedes Jahr, dass es in Deutschland mindestens 1,5 Millionen Abhängige von Z-Substanzen gibt; denn 50 Prozent der Z-Substanzen werden auf Privatrezept verschrieben. Man hat sich darauf geeinigt, dass es nicht daran liegt, dass die

Privatversicherten höheren Stress haben und deshalb häufiger diese Pillen bekommen, sondern dass die Patienten sie über andere Wege bekommen.

Das muss man sich mal auf der Zunge zergehen lassen: 1,5 Millionen Menschen in Deutschland haben keine Versorgung. Niemand fühlt sich für sie zuständig und greift sie auf. Die müssen zu ihrem Hausarzt gehen und dort betteln, damit sie ein Rezept bekommen, bzw. gehen sie im Januar zu Dr. Kunz, im Februar zu Dr. Schulz und im März zu Dr. Soundso usw. usf. Und einmal im Jahr kommen sie dann wieder bei mir vorbei. Das betrifft eine riesige Gruppe von Patienten. Ich bin mir sehr sicher, dass viele dieser Patienten an dieser Studie auch teilgenommen haben. Ich kann zumindest berichten, dass viele unserer Patienten 10 oder 20 Jahre lang Benzodiazepine genommen und die vorher abgesetzt haben.

Dass in dem Studienprotokoll stand, dass man eigentlich vier Wochen lang eine Art Benzodiazepin oder Z-Substanz hätte einnehmen müssen, ist absurd. Da hätten mich alle meine Patienten ausgelacht, wären kopfschüttelnd nach Hause gegangen und hätten gesagt: „Herr Kunz, was soll ich in der Studie? Sie spinnen wohl! Genau davon will ich doch wegkommen.“ Ich bin ganz sicher, dass zumindest in Deutschland – wenn ich es richtig gehört habe, kommen 40 Prozent aller Patienten, die an dieser Studie teilnehmen, aus Deutschland – viele dieser Patienten diese Vorerfahrungen hatten. Das dort überhaupt einzusetzen, ist absurd.

Diese Kurzbehandlungen mit Benzodiazepinen, die hin und wieder von niedergelassenen Allgemeinmedizinern durchgeführt werden, werden von den Patienten nicht weitergeführt. Die knabbern an ihrer Pille, damit sie mit diesen 20, 30 Tabletten, die sie bekommen, nicht 20, 30 Tage, sondern vier oder fünf Monate auskommen. Das ist ein sehr umfangreiches Thema, was Sie da gerade angesprochen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Sie haben das Wort.

Frau Bickel (KBV): Diese Ausführungen haben sehr bei der Einordnung geholfen. Die Patienten waren im Mittel auch schon 11 Jahre erkrankt, wenn ich das richtig verstanden habe. Ist da nicht auch davon auszugehen, dass sie das zumindest mal von ihrem Arzt bekommen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Ries, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Ries (NeuroCentrum): Die Z-Substanzen sind bei diesen Patienten natürlich völlig kontraproduktiv, weil man nicht wieder aufhören kann. Das Traurige ist, dass aus Regressangst generell in Deutschland die Patienten die Z-Substanzen einnehmen und längere Zeit einnehmen müssen, dieses Rezept als Privat Rezept erhalten und das quasi selbst kaufen müssen. Das ist zwar nicht rechtens, aber aus Regressangst wird das so gelebt.

Das zeigt aber auch die Not, in der wir sind. Es gab bislang kein geeignetes Medikament, bzw. wick man aus auf Antidepressiva mit einem höheren Demenz- und Sturzrisiko, mit dem Risiko kardialer Nebenwirkungen und QTc-Zeitverlängerung. Das ist ein sehr trauriges Kapitel aktuell in der Schlafmedizin in Deutschland.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Bickel [KBV]: Vielen Dank!)

– Danke. – Herr Löchler, Sie haben das Wort; bitte.

Herr Löchle (Idorsia): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Wir haben heute gehört, welchen wichtigen Stellenwert Daridorexant für die Behandlung von Patienten und Patientinnen mit chronischer Insomnie einnimmt. Für mich – und ich glaube für uns alle – war die Diskussion unglaublich wichtig und sehr erkenntnisreich. Meines Erachtens zeigt unsere Diskussion und der Beitrag der Experten aus der Praxis sehr deutlich, dass die Studie 301 und ihre Extensionsstudie 303 als eine kontinuierliche Studie geeignet ist, um für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden.

Ich hoffe, dass mit den Erkenntnissen aus der heutigen Diskussion und mit den von uns nachgereichten ergänzenden Informationen die kritischen Punkte des IQWiG adäquat ausgeräumt und offene Fragen beantwortet werden konnten. – Auf diesem Wege danke ich Ihnen herzlich für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. – Herzlichen Dank auch an die klinischen Experten. Wir werden das selbstverständlich zu diskutieren und abzuwägen haben.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:37 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-225 Daridorexant

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Daridorexant [Schlaflosigkeit bei Erwachsenen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Psychotherapeutische Verfahren (z.B. kognitive Verhaltenstherapie (CBT)) gemäß Psychotherapie-Richtlinie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Verfahren nach § 35a SGB V:

- Beschluss zu Daridorexant, Anwendung bis zu 4 Wochen (12.05.2023).

Verordnungseinschränkung nach AM-RL; Anlage III; Nr. 32 (Beschlussfassung des G-BA vom 17.08.2023):

Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel): zur Behandlung von Schlafstörungen,

a) ausgenommen

- zur Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen

- für eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung in medizinisch begründeten Einzelfällen. Eine längerfristige Anwendung von Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa ist besonders zu begründen.

b) ausgenommen

- zur Behandlung eines gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus (Nicht-24- Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom) bei vollständig blinden Personen oder

- für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren oder

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Daridorexant
[Schlaflosigkeit bei Erwachsenen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

- Daridorexant für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung ist innerhalb der ersten 3 Monate und anschließend in regelmäßigen Abständen zu beurteilen. Darüber hinaus sind Patientinnen und Patienten mit anamnestischem Missbrauch oder Abhängigkeit von Alkohol oder anderen Substanzen sorgfältig hinsichtlich eines möglichen Missbrauchs von Daridorexant zu überwachen.

Verordnungseinschränkung nach AM-RL; Anlage III; Nr. 45:

Tranquillantien

- ausgenommen zur Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen

- ausgenommen für eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung in medizinisch begründeten Einzelfällen.

Eine längerfristige Anwendung von Tranquillantien ist besonders zu begründen.

Verordnungsausschluss aufgrund der Rechtsverordnung nach § 34 Abs. 3 SGB V für

- Allobarbital, Amobarbital, Aprobarbital, Barbital, Cyclobarbital, Pentobarbital, Phenobarbital (außer zur Anwendung bei Epilepsie), Proxybarbal, Secobarbital, Vinylbital.

- Methaqualon

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daridorexant N.N. Quviviq	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Quviviq wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.
Benzodiazepine	
Lormetazepam N05CD06 Generisch z.B. Lormetazepam- ratiopharm Tabl.	<p>Dieses Arzneimittel ist ein Hypnotikum.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kurzzeitbehandlung der Schlaflosigkeit (gekennzeichnet durch erschwertes Einschlafen und häufiges nächtliches Aufwachen). Lormetazepam ist nur bei schwerwiegenden Schlafstörungen angezeigt, die den Patienten stark beeinträchtigen oder belasten. <p>[...]</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...]</p> <p><i>Die Behandlung ist so kurz wie möglich zu halten. In der Regel beträgt die Dauer wenige Tage bis zwei Wochen, die Maximaldauer ist vier Wochen einschließlich einer Ausschleichphase. Die Dosierung und die Anwendungsdauer müssen an die individuelle Reaktionslage des Patienten und an die Art und Schwere der Krankheit angepasst werden.</i></p> <p><i>In bestimmten Fällen kann eine Verlängerung über den maximalen Behandlungszeitraum hinaus erforderlich werden; in diesem Fall ist die Situation des Patienten erneut zu bewerten (siehe Abschnitt 4.4).</i></p> <p>(Stand: April 2018)</p>
Flurazepam N05CD01 Generisch z.B. Flurazepam Real Tabl.	<p>– Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen</p> <p>Hinweis: Die Behandlung mit Benzodiazepinen ist nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angezeigt.</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...]</p> <p><i>Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute kritische Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen.</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	(Stand: November 2021)
Triazolam N05CD05 Halcion Tabl.	<p>Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen. Triazolam ist aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit insbesondere bei Einschlafstörungen angezeigt.</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Die Dauer der Anwendung sollte so kurz wie möglich sein; sie sollte 2 Wochen nicht überschreiten. Das schrittweise Absetzen sollte individuell erfolgen. Eine Behandlung über den genannten Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Überprüfung des Zustandsbildes erfolgen.</i></p> <p>(Stand: November 2022)</p>
Nitrazepam N05CD02 Generisch z.B. Mogadan Tabl.	<p>– Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen Hinweis: Die Behandlung mit Benzodiazepinen ist nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angezeigt. [...]</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Nach Einnahme von Benzodiazepinen über einen längeren Zeitraum kann ein langsames Ausschleichen notwendig sein. Möglicherweise ist eine Unterstützung durch Spezialisten angezeigt. In bestimmten Fällen kann eine Verlängerung über den maximalen Behandlungszeitraum hinaus notwendig sein. Eine Verlängerung der Behandlung über 4 Wochen hinaus sollte nicht ohne erneute kritische Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen.</i></p> <p>(Stand: Juni 2023)</p>
Temazepam N05CD07 Generisch z.B. Temazep-CT	<p>Planum wird angewendet bei Erwachsenen zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen. Benzodiazepine sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	(Stand: Sept 2018)
Brotizolam N05CD09 Lendormin Tabl.	<p>LENDORMIN 0,25 mg wird angewendet bei Erwachsenen zur kurzzeitigen Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen. Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Im Allgemeinen beträgt sie wenige Tage bis maximal 2 Wochen. Das Absetzen des Medikamentes sollte schrittweise und individuell erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass als Folge des Absetzens die Schlafstörungen zunächst verstärkt wieder auftreten können, in seltenen Fällen dabei auch Unruhe und Spannungszustände. In besonderen Fällen kann eine Behandlung länger als 2 Wochen notwendig sein; dies sollte aber nur nach erneuter Überprüfung des Zustandes des Patienten erfolgen</i></p> <p>(Stand: Juni 2018)</p>
Flunitrazepam N05CD03 Rohypnol Tabl.	<p>Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Im Allgemeinen sollte sie von wenigen Tagen bis zu zwei Wochen betragen und maximal, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen. Bei längerer Anwendungsdauer (länger als 1 Woche) sollte beim Absetzen von Flunitrazepam die Dosis schrittweise reduziert werden. Hierbei ist das vorübergehende Auftreten möglicher Absetzphänomene zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).</i></p> <p>(Stand: Okt 2018)</p>
Midazolam N05CD08 generisch z.B. Midazolam- ratiopharm	<p>Bei Kindern und Erwachsenen [...] • zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen, insbesondere von Einschlafstörungen</p> <p>(Stand: August 2021)</p>
Lorazepam N05BA06	<p>- Symptomatische Kurzzeitbehandlung von Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen sowie dadurch bedingten Schlafstörungen. [...]</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

z.B. Lorazepam- Neuraxpharm Tabl.	<p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Bei akuten Erkrankungen sollte die Anwendung von Lorazepam auf Einzelgaben oder wenige Tage beschränkt werden. Bei chronischen Krankheiten richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. Nach zweiwöchiger täglicher Einnahme sollte vom Arzt bei einer schrittweisen Verringerung der Dosis geklärt werden, ob eine Behandlung mit Lorazepam weiterhin angezeigt ist. Zu beachten ist, dass nach längerer Anwendungsdauer (länger als 1 Woche) und plötzlichem Absetzen des Arzneimittels Schlafstörungen, Angst- und Spannungszustände, innere Unruhe und Erregung vorübergehend verstärkt wieder auftreten können. Daher sollte die Behandlung nicht plötzlich, sondern durch schrittweise Verringerung der Dosis beendet werden.</i></p> <p>(Stand: Januar 2021)</p>
Oxazepam N05BA04 Generisch z.B. Oxazepam- ratiopharm Tabl.	<p>[...] Zur symptomatischen Behandlung von Durchschlafstörungen.</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung <i>Die Dauer der Anwendung wird vom Arzt bestimmt und ist bei akuten Krankheitsbildern auf eine Einzelgabe bzw. auf wenige Tage zu beschränken. Bei chronischen Krankheitsbildern richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. In solchen Fällen sollte der behandelnde Arzt nach mehrwöchiger (ca. 2 Wochen) Einnahme überprüfen, ob die Indikation zur weiteren Behandlung mit Oxazepam noch gegeben ist. Eine maximale Behandlungsdauer von 4 Wochen sollte nicht überschritten werden.</i></p> <p>(Stand: Sept 2018)</p>
Non-Benzodiazepin-Agonisten	
Zopiclon N05CF01 Generisch z.B. Zopiclon-CT Tabl.	<p>Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen. Zopiclon sollte nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus, sollte nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen.</i></p> <p>(Stand: April 2018)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Zolpidem N05CF02 Generisch z.B. Zolpidem AbZ Tabl.</p>	<p>Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen. Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Arzneistoffe sind nur angezeigt, wenn die Schlafstörung schwer ist oder für den Patienten ein übermäßiges Leiden bedingt.</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte im Allgemeinen wenige Tage bis zu 2 Wochen betragen und, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Die Absetzphase sollte auf den einzelnen Patienten abgestimmt sein. In bestimmten Fällen kann eine über die maximale Behandlungsdauer hinausgehende Behandlung erforderlich sein. Sie sollte jedoch nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes des Patienten erfolgen.</i></p> <p>(Stand: Juli 2018)</p>
<p>Eszopiclon N05CF04 Lunivia</p>	<p>Lunivia ist angezeigt zur Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen, üblicherweise als Kurzzeitbehandlung. Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel sind nur dann indiziert, wenn die Erkrankung schwerwiegend ist, den Patienten stark beeinträchtigt oder extrem belastet.</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung <i>In allen Fällen soll die Dauer der Behandlung so kurz wie für eine effektive Behandlung nötig sein und, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen.</i></p> <p>(Stand: August 2021)</p>
<p>Sedierende Neuroleptika</p>	
<p>Melperon N05AD03 generisch z.B. Melperon-AbZ</p>	<p>Zur Behandlung von Schlafstörungen, Verwirrheitszuständen und zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen, insbesondere bei</p> <ul style="list-style-type: none">– Patienten der Geriatrie und Psychiatrie– Psychosen, Oligophrenie, organisch bedingter Demenz, Psychoneurosen (wenn Tranquilizer wegen Unverträglichkeit oder Abhängigkeits-gefahr nicht angewendet werden können)– Alkohol-Krankheit <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...]</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>Die Therapie mit Melperon kann normalerweise zeitlich unbegrenzt fortgeführt werden. Die erwünschten antipsychotischen Effekte treten manchmal erst nach einer 2- bis 3-wöchigen Therapie auf.</p> <p>(Stand: Oktober 2021)</p>
<p>Pipamperon N05AD05 Generisch z.B. Pipamperon- Neuraxpharm Tabl.</p>	<p>Als schwach potentes Neuroleptikum bei</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schlafstörungen, insbesondere bei geriatrischen Patienten, - psychomotorischen Erregungszuständen. <p>(Stand: April 2018)</p>
<p>Promethazin R06AD02 z.B. Promethazin Neuraxpharm Tropfen</p>	<p>Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen. Promethazin-neuraxpharm kann indiziert sein, wenn therapeutische Alternativen nicht durchführbar sind oder nicht erfolgreich waren, bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Übelkeit und Erbrechen - Schlafstörungen bei Erwachsenen <p>(Stand: März 2020)</p>
<p>Andere Sedativa - Antihistaminika</p>	
<p>Diphenhydramin N05CM20 generisch z.B. Betadorm-D</p>	<p>Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen. Sedativa/Hypnotika sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden. Betadorm-D wird angewendet bei Erwachsenen.</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte im Allgemeinen nur wenige Tage betragen und 2 Wochen nicht überschreiten.</i></p> <p>(Stand: Okt 2020)</p>
<p>Doxylamin R06AA09 z.B. SchlafTabs Ratiopharm</p>	<p>Medikamentös behandlungsbedürftige Ein- und Durchschlafstörungen.</p> <p>Hinweis: Nicht alle Schlafstörungen bedürfen einer medikamentösen Therapie. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

durch andere Maßnahmen oder eine Therapie der Grundkrankheit beeinflusst werden. Deshalb sollte bei länger anhaltenden Schlafstörungen keine Dauerbehandlung mit SchlafTabs-ratiopharm® erfolgen, sondern der behandelnde Arzt aufgesucht werden.

(Stand: März 2021)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

Bei akuten Schlafstörungen ist die Behandlung möglichst auf Einzelgaben zu beschränken. Um bei chronischen Schlafstörungen die Notwendigkeit einer fortgesetzten Anwendung zu überprüfen, sollte nach zweiwöchiger täglicher Einnahme die Dosis schrittweise reduziert oder abgesetzt werden.

Melatonin-Rezeptor-Agonisten

Melatonin
N05CH01
Circadin Retardtabl.

Circadin ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg einmal täglich, 1 – 2 Stunden vor dem Zubettgehen und nach der letzten Mahlzeit. Diese Dosierung kann bis zu 13 Wochen beibehalten werden.

(Stand: September 2019)

Alkoholderivate

Chloralhydrat
N05CC01
Chloraldurat Kaps.

Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen (Chloraldurat® 500 mg insbesondere, wenn höhere Dosierungen erforderlich sind). Hypnotika sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach ärztlichem Ermessen. Wie bei jedem Sedativum/ Hypnotikum sollte die Behandlung mit Chloraldurat® 250 mg/500 mg grundsätzlich nur auf eine kurze Zeit beschränkt werden.

(Stand: Okt. 2014)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Weitere

L-Tryptophan N06AX02 z.B. Hoggar Night Tryptophan	Fördert die Schlafbereitschaft, erleichtert das Einschlafen bei Schlafstörungen 4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Über die Anwendung von Tryptophan in der Langzeittherapie liegen keine Erfahrungen vor. Nach 3 – 4 Wochen sollte die Notwendigkeit der Fortführung der Therapie überprüft werden.</i> (Stand: Juli 2020)
Clomethiazol N05CM02 Distraneurin Kapsel	Distraneurin® Kapsel und Distraneurin® Mixtur: [...] – Behandlung von schweren Schlafstörungen in höherem Lebensalter , wenn andere Maßnahmen zur Beeinflussung der Schlafstörungen wegen Wirkungslosigkeit oder Nebenwirkungen nicht anwendbar sind. (Stand: August 2020)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-225 (Daridorexant)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 26. September 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	14
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	14
Referenzen	18

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CBT	Cognitive Behavioral Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben (Kurzbezeichnung: Chronische Insomnie).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Schlafstörung (Insomnie)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 30.08.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2303 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurde kein CR im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Yu DJ et al., 2023 [4].

Effectiveness of Exercise, Cognitive Behavioral Therapy, and Pharmacotherapy on Improving Sleep in Adults with Chronic Insomnia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

This study compared the long-term effectiveness of these three interventions on improving sleep in adults with chronic insomnia.

Methodik

Population:

- adults with chronic insomnia aged ≥ 18 years
- Chronic insomnia was defined as having difficulty in initiating sleep, maintaining sleep, or with early morning awakening, with complaints of impaired daytime functioning and the sleep difficulty occurring at least three nights per week and lasting for at least three months, which is in accordance with standard diagnostic criteria, such as the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, and the International Classification of Sleep Disorders, Third Edition

Intervention:

- Exercise
- CBT-I: was defined as a multimodal approach incorporating at least two of following components: cognitive therapy, stimulus control, sleep restriction, sleep hygiene, and relaxation therapy
- Pharmacotherapy: was defined as a pharmacological intervention using any of the eight sleep-promoting agents (suvorexant, eszopiclone, zaleplon, zolpidem, triazolam, temazepam, ramelteon and doxepin) recommended by the American Academy of Sleep Medicine (AASM) clinical practice guidelines

Komparator:

- K.A.

Endpunkte:

- long-term effectiveness of the three interventions on improving sleep,
- treatment effectiveness of the interventions on improving sleep

Recherche/Suchzeitraum:

- We systematically searched MEDLINE, PsycINFO, Embase, and SPORTDiscus for relevant articles published from the database inception to 30 January 2022. A

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias assessment tool (RoB-2)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 studies included in main analysis

Charakteristika der Population/Studien:

- 13 studies included 1350 participants in 18 pairwise comparisons among the three treatment and control groups
- The 18 pairwise comparisons included: exercise vs. control (n=3), CBT-I vs. Control (n=10), pharmacotherapy vs. control (n=1), exercise vs. CBT-I (n=2), CBT-I vs. pharmacotherapy (n=2).

Qualität der Studien:

- One study was assessed to have a low risk of bias and 12 studies had some concerns, whereas no study was assessed to have a high risk of bias.
- Most of the network evidence relied on studies with a low to moderate level of risk of bias and indirectness.
- Overall, the assumption of transitivity was valid, and we presumed that every participant in the included studies could potentially be allocated to any of the compared interventions.

Studienergebnisse:

- CBT-I interventions included at least cognitive therapy, stimulus control, and sleep restriction. All pharmacotherapy interventions prescribed temazepam.
- Primary Outcome—Long-Term Effectiveness

Table 2. Results on the comparative long-term effectiveness of the interventions from the network and pairwise meta-analyses.

Exercise	0.36 (−1.73 to 2.46) (N = 2; I ² = 20.1%)	NA ²	−0.39 (−0.70 to −0.07) (N = 2; I ² = 0.0%)
0.19 (−0.11 to 0.49) (N = 13; I ² = 55.6%)	CBT-I	−0.85 (−1.23 to −0.48) (N = 2, I ² = 0.0%)	−0.43 (−0.74 to −0.12) (N = 10, I ² = 68.4%)
−0.48 (−1.03 to 0.08) (N = 13; I ² = 55.6%)	−0.66 (−1.15 to −0.18) (N = 13; I ² = 55.6%)	Temazepam	−0.17 (−0.84 to 0.50) (N = 1; I ² = NA ¹)
−0.29 (−0.57 to −0.01) (N = 13; I ² = 55.6%)	−0.48 (−0.68 to −0.28) (N = 13; I ² = 55.6%)	0.19 (−0.32 to 0.69) (N = 13; I ² = 55.6%)	Control

Results of the network meta-analyses are presented in grey boxes, and results of the pairwise meta-analyses are presented in white boxes. Estimates are displayed as column vs. row for the network meta-analyses and row vs. column for the pairwise meta-analyses. Results are expressed as SMDs with 95% confidence intervals. A negative SMD indicates superiority of the first treatment over the comparison treatment. Bold estimates indicate a significant statistical difference. N = number of studies in the comparison. NA¹ = no evidence on I² was available as there was only one study for that comparison. NA² = no study compared exercise vs. temazepam.

- Secondary Outcome—Treatment Effectiveness

- After an average 8.5-week intervention (95% CI, 6.7 to 10.2), CBT-I (SMD, -0.60; 95% CI -0.76 to -0.44, $I^2 = 32.4\%$), and pharmacotherapy (temazepam) (SMD, -0.80; 95% CI -1.25 to -0.36, $I^2 = 32.4\%$) elicited superior effects on improving sleep compared to the control.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This network meta-analysis showed that both exercise and CBT-I were effective in improving sleep in adults with chronic insomnia in the long term (≥ 6 -month post-intervention follow-up), while the long-term effectiveness of temazepam was not superior to that of the control. All three interventions demonstrated excellent treatment effectiveness. These findings support the use of both exercise and CBT-I for long-term management of adults with chronic insomnia, and that temazepam may be used for short-term insomnia treatment.

Choi K et al., 2022 [1].

Efficacy of melatonin for chronic insomnia: Systematic reviews and meta-analyses

Fragestellung

The aim of this study was to provide the latest clinical evidence to clinicians and decision-makers on the efficacy of exogenous melatonin in various outcomes for the treatment of chronic insomnia (non-comorbid and comorbid) in all age groups through systematic reviews and meta-analyses of relevant randomized controlled trials.

Methodik

Population:

- Patients with chronic insomnia

Intervention:

- Melatonin

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Sleep onset latency (amount of time from lying down to sleep to the onset of sleep)
- Total sleep time
- Sleep efficiency (amount of time spent asleep as a percentage of the total time spent in bed)
- Sleep quality
- Quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- Comprehensive search of published literature in Ovid-Medline, Embase and Cochrane Library until November 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 16 RCTs investigated non-comorbid insomnia

Charakteristika der Population:

Table 1
Characteristics of the included studies: non-comorbid insomnia.

Study	Year of publication	Sample size	Age (years)	Administration periods	Dose (mg)	Formulation	Study design	Outcomes					Funding from pharmaceutical companies
								SOL	TST	SE	SQ	QoL	
Xu et al., 2020 [43]	2020	61	Adults (45–60)	4 weeks	3	Fast release	Parallel	0	0	0			Yes
Eckerberg et al., 2012 [42]	2012	21	Adolescents (14–19)	5 weeks	1	–	Crossover	0					Yes
Wade et al., 2011 [41]	2011	722	Adults (18–80)	3 weeks	2	Prolonged-release	Parallel	0	0	0	0		Yes
Geijswijk et al., 2010 [40]	2010	72	Children (6–12)	1 week	0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.15 mg/kg	–	Parallel	0					No
Luthringer et al., 2009 [39]	2009	40	Adults (over 55)	3 weeks	2	Prolonged-release	Parallel	0	0	△	0		Yes
Wade et al., 2007 [38]	2007	334	Adults (55–80)	3 weeks	2	Prolonged-release	Parallel	0			0	0	Yes
Lemoine et al., 2007 [37]	2007	170	Adults (over 55)	3 weeks	2	Prolonged-release	Parallel				0		Yes
He et al., 2005 [36]	2005	40	Adults (60–76)	1–2 months 6 months	12	–	Parallel	0	0	0			No
Smits et al., 2003 [35]	2003	70	Children (6–12)	4 weeks	5	–	Parallel	0	0				No
Baskett et al., 2003 [34]	2003	15	Adults (over 65)	4 weeks	5	Fast release	Crossover	0	0	0	0		No
Almeida et al., 2003 [33]	2003	10	Adults (30–72)	1 week	0.3, 1	Sustained-release	Crossover	0	0	△	0		No
Zhdanova et al., 2001 [32]	2001	15	Adults (over 50)	1 week	0.1, 0.3, 1	–	Crossover	0	0	0			No
Smits et al., 2001 [31]	2001	38	Children (6–12)	4 weeks	5	–	Parallel	0	0				No
Dawson et al., 1998 [29]	1998	12	Adults (over 55)	4 days	0.5	Transbuccal	Crossover	0	0	0			No
Hughes et al., 1998 [30]	1998	14	Adults (55–80)	2 weeks	0.5	Immediate-release, Controlled-release	Crossover	0	0	0	0		No
Ellis et al., 1996 [28]	1996	15	Adults (32–67)	1 week	5	–	Crossover	0	0	0			No
Haimov et al., 1995 [27]	1995	26	Adults (Elderly)	1 week 2 months	2 (SR), 2 (FR) 1 (SR)	Sustained-release, Fast-release	Crossover	0	△	0			No
Garfinkel et al., 1995 [26]	1995	12	Adults (Elderly)	3 weeks	2	Controlled-release	Crossover	0	0	0			No
MacFarlane et al., 1991 [25]	1991	13	Adults (25–65)	1 week	75	–	Crossover		△				No
James et al., 1990 [24]	1990	10	Adults (20–57)	1 week	1, 5	–	Crossover	0	0	0	0		No

FR, Fast-release; QoL, quality of life; SE, sleep efficiency; SOL, sleep onset latency; SQ, sleep quality; SR, sustained-release; TST, total sleep time.
0: outcomes reported in numbers able to perform meta-analysis; △: outcomes reported without numbers.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Almeida 2003 [33]	+	?	+	+	?	?	?
Baskett 2003 [34]	+	?	+	?	?	?	?
Dawson 1998 [29]	?	?	+	?	?	?	?
Eckerberg 2012 [42]	+	+	+	+	?	?	?
Ellis 1995 [28]	?	?	+	+	?	?	+
Garfinkel 1995 [26]	?	?	+	+	+	?	?
Geijselwijk 2010 [40]	+	+	+	+	+	+	?
Haimov 1995 [27]	?	?	+	+	+	?	?
He 2005 [36]	+	?	+	+	+	?	+
Hughes 1998 [30]	+	?	+	+	+	?	?
James 1990 [24]	?	?	+	+	?	?	+
Lemoine 2007 [37]	?	?	+	+	+	?	?
Luthringer 2009 [39]	?	?	+	+	+	?	?
MacFarlane 1991 [25]	+	+	?	?	?	+	?
Smits 2001 [31]	?	+	+	+	+	+	?
Smits 2003 [35]	?	+	+	+	+	?	?
Wade 2007 [38]	+	?	+	+	+	+	?
Wade 2011 [41]	+	?	+	+	+	+	?
Xu 2020 [43]	+	+	+	+	+	?	?
Zhdanova 2001 [32]	?	?	+	+	?	?	?

Studienergebnisse

Patients with non-comorbid insomnia:

Sleep onset latency

- 15 RCTs, 1470 participants: sleep onset latency was significantly reduced by 5.46 min (MD = -5.46 min [95% CI: -9.81;-1.11] p = 0.01)

Total Sleep time

- 14 RCTs, 1157 patients: Melatonin significantly increased the total sleep time (MD=10.88 min [95% CI: 0.72; 21.04] p=0.04)

Sleep efficiency and Sleep quality

- Sleep efficiency was not significantly increased in the melatonin group. The sleep quality was different for each study.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In adults group, melatonin was not significantly effective in improving sleep onset latency, total sleep time and sleep efficiency. In conclusion, melatonin did not appear to be effective in adults but might be effective in children and adolescents with chronic insomnia for both comorbid and non-comorbid insomnia.

Kommentare zum Review

Placebovergleich

Xiang T et al., 2021 [3].

Efficacy and safety of Zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month: a meta-analysis of a randomized controlled trial

Fragestellung

A meta-analysis of a randomized placebo-controlled trial was used to evaluate the effectiveness and safety of Zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month.

Methodik

Population:

- People aged 18 and above; According to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) or International Classification of Sleep Disorders (ICSD) or International Classification of Diseases (ICD) diagnostic system diagnosed as primary insomnia or met the diagnosis of primary insomnia

Intervention:

- Zolpidem monotherapy

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- total sleep time
- sleep latency
- wake-time after sleep onset

- safety

Recherche/Suchzeitraum:

- Searched from PubMed, EMBASE, MEDLINE, PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials and web of science from inception to May 13, 2021.
- In addition, we also searched ClinicalTrials.gov trials register to obtain relevant research and related data.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's risk of bias assessment

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 randomized placebo-controlled trials involving 1068 patients with insomnia disorder

Charakteristika der Population:

Table 1
Characteristics of included studies.

NO.	1st Author (year)	Sample size (zolpidem/Placebo)	Age, y (range)	Design	Diagnostic system	Dose of zolpidem	Duration of treatment	Major sleep outcome measures	TST Change from baseline	
									Zolpidem	Placebo
1	Allain (2001) [20]	124/121	25–64	RCT	DSM-IV	10 mg	4w	sleep diary	74.6 ± 77.7	63.2 ± 69.9
2	Dauvilliers (2020) [21]	60/60	18–64	RCT	DSM-5	10 mg	4w	PSG Daily self-administered subject diaries	53.2 ± 35.5	52.7 ± 50.3
3	Jacobs (2004) [22]	15/15	25–64	RCT	DSM-IV	10 mg	4w	Sleep Diaries Nightcap	69.2 ± 74.9	29.5 ± 83.8
4	Leppik (1997) [23]	82/84	Only female 59–85	RCT	DSM III-R	5 mg	4w	Morning Questionnaire	70.0 ± 64.9	51.8 ± 69.3
5	Monti (1994) [24]	8/8	20–65	RCT	Not mentioned	10 mg	4w	PSG	113.0 ± 116.2	25.0 ± 39.1
6	Rosenberg (2019) [25]	263/208	Male ≥ 65 Female ≥ 55	RCT	DSM-5	6.25 mg	4w	PSG sleep diaries	71.0 ± 76.6	39.0 ± 66.2

RCT: Randomized Controlled Trial; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; PSG: Polysomnography.

Qualität der Studien:

- 4 studies were high quality and 2 studies were unclear. Four of the six studies described methods of random sequence generation and allocation concealment.

Table 2
Quality of reporting, indicating high or low risk of bias for the investigated trials in 7 domains.

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of Outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Allain (2001) [20]	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Dauvilliers (2020) [21]	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Jacobs (2004) [22]	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Leppik (1997) [23]	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low
Monti (1994) [24]	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Rosenberg (2019) [25]	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Studienergebnisse:

Total Sleep Time

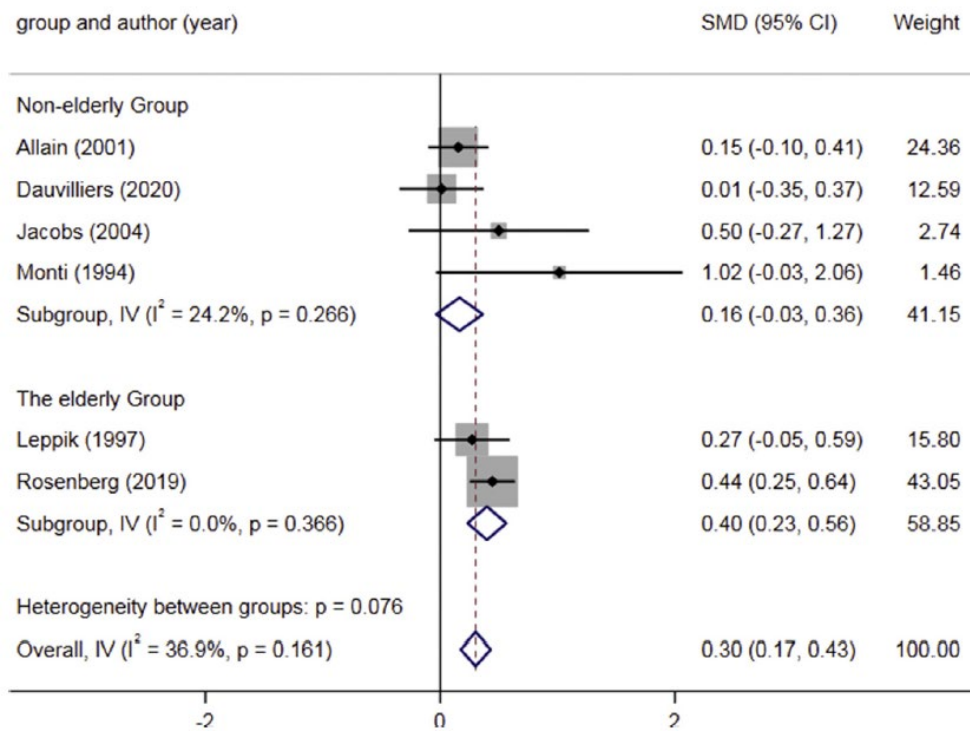


Fig. 2. Change in TST from baseline of zolpidem vs. placebo.

Sleep Latency

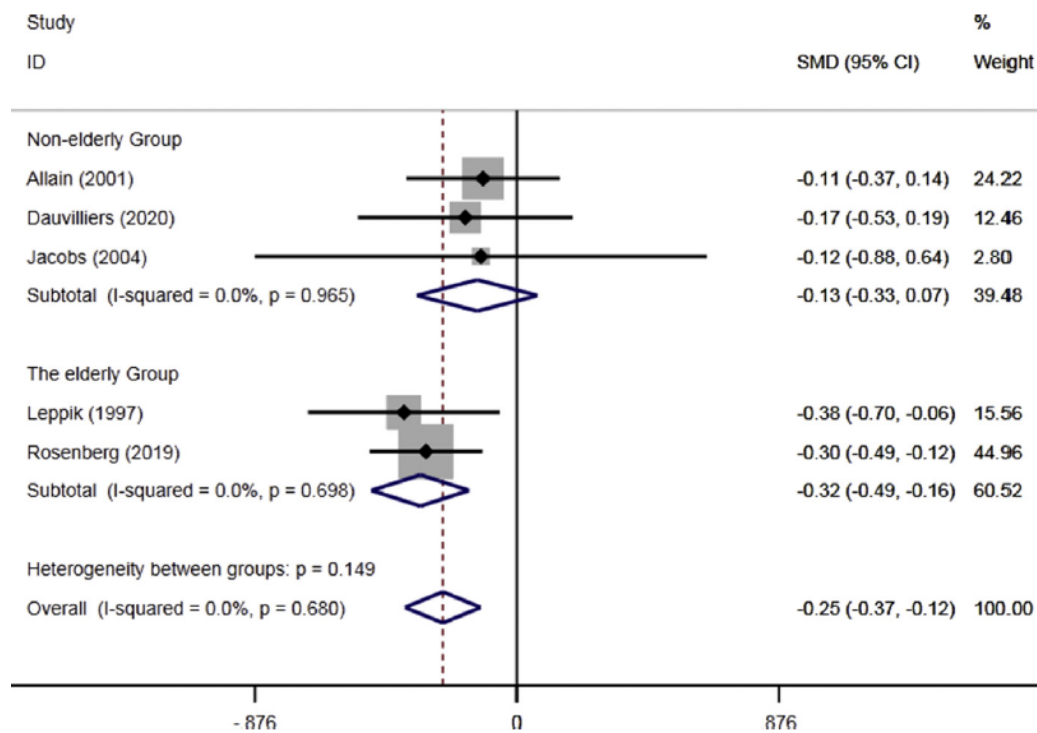


Fig. 3. Change in SL from baseline of zolpidem vs. placebo.

Safety

- Compared with placebo, common adverse events in the adult group included Headache, Nasopharyngitis, Dizziness, Fatigue, Dyspepsia, Nausea, Abdominal pain upper, but these adverse events were not significantly different between zolpidem and placebo groups.
- There was no significant difference in adverse events between zolpidem and placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis showed that zolpidem is an effective and safe therapy option to treat insomnia disorder for one month. However, when using zolpidem to treat insomnia, its effect on sleep structure should be considered. In the future, large-scale clinical trials are needed to compare the effectiveness and safety of zolpidem in the treatment of insomnia from subjective and objective indicators combined with zolpidem on sleep structure.

Kommentare zum Review

Placebovergleiche

Sys J et al., 2020 [2].

Efficacy and safety of non-benzodiazepine and non-Z-drug hypnotic medication for insomnia in older people: a systematic literature review.

Fragestellung

To study the efficacy and safety of alternative sedative medications for treating insomnia in older people, excluding benzodiazepines and Z-drugs.

Methodik

Population:

- patients older than 65 years, without psychiatric or neurological comorbidities

Intervention/ Komparator

- non-benzodiazepine or non-Z-drug

Endpunkte:

- sleep duration, subjective sleep quality, adverse drug events

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (PubMed), EMBASE, and the Cochrane Central register of Controlled Trials databases to September 1, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- MINORS (methodological index for non-randomized studies), a standardized instrument in which each study is scored on 12 items. The maximum score is 16 for non-comparative studies and 24 for comparative studies.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N= 24 (totaling 450,100 patients), describing nine different sleep medications in total.

Charakteristika der Population:

- The majority of studies were randomized controlled trials (n = 21). All patients were 65 years and older in 18 of the studies. In other studies, also younger patients (≥ 55 years) participated, with the mean age in these studies varying between 65.7 and 74.0 years. Patients had primary insomnia or sleeping complaints in 18 studies.
- Nine interventional agents were identified: melatonin (10 studies, 1250 patients in total), ramelteon (four studies, 2492 patients in total), doxepin (three studies, 570 patients in total), trazodone (one retrospective cohort study, 443,359 patients), paroxetine (one study, 27 patients), diphenhydramine (one study, 19 patients), tiagabine (two studies, 207 patients), suvorexant (one study, 2137 patients), and valerian (one study, 16 patients). Duration of the intervention varied between 2 days and 48 weeks.

Qualität der Studien:

- Quality of included studies, assessed by MINORS varied from 12 to 23 for comparative studies and 7 to 12 for non-comparative studies.

Studienergebnisse:

- No clear beneficial impact on sleep could be demonstrated in studies investigating the impact of melatonin (n = 10), paroxetine (n = 1), diphenhydramine (n = 1), tiagabine (n = 2), and valerian (n = 1).
- Ramelteon slightly improved sleep latency (n = 4), while doxepin was found to provide a sustained sleep improvement with a safety profile that was comparable to placebo (n = 3).
- Suvorexant showed an improved sleep maintenance with only mild side effects (n = 1).
- One study detected increased adverse effects of trazodone after 3 months but did not evaluate the effect on sleep.

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is very limited evidence for suvorexant, doxepin, and ramelteon as effective and safe sleep medications in older people. Studies evaluating paroxetine, diphenhydramine, tiagabine, and valerian did not find a convincing effect on sleep. Evidence for melatonin seems more equivocal. Despite being frequently used off-label, no evidence was found to support the use of mirtazapine or trazodone for the treatment of insomnia in healthy older adults. The clinical relevance of small changes in quantitative measures remains unclear. Future research should more focus on the impact of sleep medication on global functioning and well-being.

3.3 Leitlinien

Es wurde keine Leitlinie im Anwendungsgebiet identifiziert.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2023) am 23.08.2023

#	Suchfrage
1	[mh "sleep initiation and maintenance disorders"]

#	Suchfrage
2	[mh sleep/DE]
3	(sleep* AND (initiation OR maintenance) AND (disorder* OR dysfunction)):ti,ab,kw
4	DIMS:ti,ab,kw
5	Sleepless*:ti,ab,kw
6	Insomni*:ti,ab,kw
7	(Early NEXT awake*):ti,ab,kw
8	Sleep*:ti
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	#9 with Cochrane Library publication date from Aug 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 23.08.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	"sleep initiation and maintenance disorders"[mh]
2	sleep/de[mh]
3	sleep*[tiab] AND (initiation[tiab] OR maintenance[tiab]) AND (disorder*[tiab] OR dysfunction[tiab])
4	DIMS[tiab]
5	insomni*[tiab]
6	sleepless*[tiab]
7	early awake*[tiab]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion

#	Suchfrage
	<p> criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))))) </p>
10	<p> ((#9) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) </p>
11	<p> (#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt]) </p>

Leitlinien in PubMed am 23.08.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"sleep initiation and maintenance disorders"[mh]
2	sleep/de[mh]
3	sleep*[tiab] AND (initiation[tiab] OR maintenance[tiab]) AND (disorder*[tiab] OR dysfunction[tiab])
4	DIMS[tiab]
5	Insomni*[tiab]
6	Sleepless*[tiab]
7	early awake*[tiab]
8	sleep*[ti]
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])

#	Suchfrage
11	(#10) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 30.08.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Choi K, Lee YJ, Park S, Je NK, Suh HS.** Efficacy of melatonin for chronic insomnia: systematic reviews and meta-analyses. *Sleep Med Rev* 2022;66:101692.
2. **Sys J, Van Cleynenbreugel S, Deschodt M, Van der Linden L, Tournoy J.** Efficacy and safety of non-benzodiazepine and non-Z-drug hypnotic medication for insomnia in older people: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76(3):363-381.
3. **Xiang T, Cai Y, Hong Z, Pan J.** Efficacy and safety of Zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month: a meta-analysis of a randomized controlled trial. *Sleep Med* 2021;87:250-256.
4. **Yu DJ, Recchia F, Bernal JDK, Yu AP, Fong DY, Li SX, et al.** Effectiveness of exercise, cognitive behavioral therapy, and pharmacotherapy on improving sleep in adults with chronic insomnia: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Healthcare (Basel)* 2023;11(15):11152207.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-225

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	11. September 2023

Indikation
Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben (Kurzbezeichnung: Chronische Insomnie)
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Schlafstörungen sind häufig und werden im Behandlungsalltag zu oft inadäquat behandelt. Die häufigsten Fehler sind eine unzureichende Ursachenabklärung und ein vorschnelles und einseitiges Setzen auf Pharmakotherapie. Die Einschränkung der angefragten Indikation auf Schlafstörungen von mindestens dreimonatiger Dauer erscheint sinnvoll, da Schlafstörungen häufig im Rahmen akuter psychosozialer Belastungen auftreten und innerhalb dieses Zeitraums auch ohne spezifische Behandlung remittieren. Folgende Grundsätze entsprechen einem guten klinischen Standard, dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis und einem evidenzbasierten und leitlinienorientiertem Vorgehen (1).
<ul style="list-style-type: none">• Klärung der Tagesbefindlichkeit Sinnvollerweise wird in der angefragten Indikation bereits auf die Tagesbefindlichkeit Bezug genommen (mit „beträchtlichen Auswirkungen auf die Tagesaktivität“). Beeinträchtigungen des Nachtschlafes allein sind zumeist kein Behandlungsgrund. Es gibt keine Normwerte für eine Mindestschlafdauer, das physiologische Schlafbedürfnis und -muster ist inter- und intraindividuell sehr variabel. Eine Behandlungsindikation erwächst vorrangig, wenn eine Beeinträchtigung der Tagesbefindlichkeit, insbesondere beeinträchtigende Müdigkeit oder imperative Einschlafneigung, resultiert. Derartige Einschränkungen sind gezielt zu erheben. Wird nur nächtliches Wachliegen beklagt, ist dem durch eine Verkürzung der Bettzeit gemäß der unten formulierten Schlafhygieneregeln zu begegnen.

- **Ursachenabklärung**

Allgemeingültige Empfehlungen zur Behandlung von Schlafstörungen (mit Beeinträchtigung der Tagesbefindlichkeit) können nicht gegeben werden, da Schlafstörungen häufig lediglich ein Symptom im Rahmen einer komplexeren Erkrankung sind. Eine Abklärung häufiger Ursachen ist vor der Einleitung unspezifischer Therapiemaßnahmen vorzunehmen, damit ggf. die zugrundeliegende Erkrankung spezifisch behandelt werden kann. Häufige, spezifisch zu behandelnde Ursachen für Schlafstörungen sind:

- falsches Schlafverhalten (siehe unten)
- Depression
- Angsterkrankungen
- Abhängigkeitserkrankungen
- beginnende Demenz
- Schmerzen
- Schlafapnoe-Syndrom
- Restless-Legs-Syndrom
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- **Schlafhygiene (Behandlungsmaßnahme der ersten Wahl)**

Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen zeigt tags und nachts ein dysfunktionales Verhalten, durch das die Schlafstörungen hervorgerufen oder verstärkt werden. Sowohl bei Schlafstörungen im Rahmen der oben genannten Grunderkrankungen, vor allem aber bei primärer Insomnie ist die Behandlungsmaßnahme der Wahl die Psychoedukation der Patientin bzw. des Patienten und die Anleitung zu einem förderlichen Verhalten. Die beiden häufigsten von nicht informierten Patientinnen und Patienten gemachten Fehler sind eine

- zu frühe Schlafengehzeit/zur lange nächtliche Bettzeit („dem Schlaf eine Chance geben“) und
- Hinlegen tagsüber („Kompensation für das nächtliche Defizit“).

Die Hauptwirkprinzipien von Schlafhygiene sind dementsprechend

- eine Verkürzung der Bettzeit, damit sich ein ausreichender Schlafdruck aufbaut,
- das Vermeiden von Hinlegen tagsüber und
- das konsequente Verlassen des Betts und des Schlafzimmers (auch mitten in der Nacht), wenn nicht geschlafen werden kann, mit der Rückkehr ins Bett erst, wenn Müdigkeit verspürt wird. Hierdurch werden im Sinne einer Konditionierung das Bett und das Schlafzimmer mit dem Schlaf gekoppelt.

Gute Übersichten fassen für die Patientinnen und Patienten die Schlafhygieneregeln zusammen und sollen ausgehändigt werden. Es genügt aber nicht das bloße Überlassen der Regeln; vielmehr müssen diese mehrfach besprochen werden. Hierbei ist darauf zu achten, ob die Regeln verstanden wurden, ob die Patientin bzw. der Patient sie akzeptieren kann und welche Umsetzungshindernisse sie oder er eventuell sieht. Im weiteren Behandlungsverlauf muss regelmäßig evaluiert werden, wie konsequent die Patientin bzw. der Patient die Regeln anwendet. Typischerweise umfassen die Regeln ungefähr folgende Punkte, die auch die oben genannten Hauptwirkprinzipien beinhalten:

- Legen Sie sich nur dann schlafen, wenn Sie wirklich schläfrig sind und sich bereit für den Schlaf fühlen.
 - Stehen Sie jeden Morgen um die gleiche Zeit auf – unabhängig davon, wie viel Schlaf Sie in der Nacht erhalten haben oder wie ausgeruht Sie sich fühlen.
 - Machen Sie tagsüber kein Nickerchen.
 - Trinken Sie spätestens zwei Stunden vor dem Schlafengehen keinen Alkohol mehr.
 - Trinken Sie später als sechs Stunden vor dem Schlafengehen kein Koffein mehr (Kaffee, Tee, Cola).
 - Falls Sie rauchen, versuchen Sie dies einige Stunden vor dem Schlafengehen zu unterlassen.
 - Strengen Sie unmittelbar vor dem Schlafengehen Ihren Körper nicht mehr in besonderem Ausmaß an.
 - Schaffen Sie sich eine Schlafumgebung, die Ihren Schlaf fördert.
 - Sind Sie es gewohnt, nehmen Sie vor dem Schlafengehen einen kleinen Imbiss zu sich, um späteren Hunger vorzubeugen.
 - Benutzen Sie Ihr Schlafzimmer und Ihr Bett ausschließlich für Aktivitäten, die mit Schlafen zu tun haben (einzige Ausnahme von der Regel sind sexuelle Aktivitäten).
 - Richten Sie sich einen regelmäßigen Zubettgeh-Ritus ein, der die Nähe der baldigen Bettzeit ankündigt.
 - Wenn Sie ins Bett gehen, schalten Sie das Licht mit der Absicht aus, einzuschlafen. Wenn Sie feststellen, dass Sie nicht innerhalb einer kurzen Zeit einschlafen können, stehen Sie auf und gehen in einen anderen Raum. Bleiben Sie so lange auf, bis Sie sich müde fühlen, und kehren Sie erst dann zum Schlafen ins Schlafzimmer zurück.
 - Falls Sie immer noch nicht eingeschlafen sind oder in der Nacht aufwachen und wachliegen, wiederholen Sie den vorherigen Schritt.
 - Sehen Sie nachts nicht auf die Uhr. Stellen Sie z. B. den Wecker unter das Bett.
- Bei Einschlafstörungen sind **Audiodateien/CDs** wirksam, die mit schlaffördernder Musik, Schlafinstruktionen und hypnotherapeutischen Techniken arbeiten.
 - **Pharmakotherapie**
 Eine medikamentöse Behandlung ist eine nachgeordnete Maßnahme beim Versagen der oben genannten Prinzipien. In der Behandlungsrealität wird sie allerdings zu oft vorrangig angewandt. Sie birgt die Risiken einer nicht physiologischen Veränderung des Schlafs (z. B. hinsichtlich der nächtlichen Schlafphasen) und bei einem Teil der in Betracht kommenden Substanzen das Risiko der Abhängigkeit. Die Verordnung eines schlaffördernden Medikaments sollte nie die alleinige Behandlung sein; insbesondere die Maßnahmen der Schlafhygiene sind weiterhin umzusetzen.

 Eine Pharmakotherapie mit Pharmaka, die ein Abhängigkeitspotenzial haben (mittellange wirksam Benzodiazepine und Benzodiazepinanaloga [Z-Substanzen]), kommt bei absehbar kurzfristigen Schlafstörungen in Betracht, zum Beispiel im Rahmen akuter psychosozialer Belastungen.

 Pharmaka ohne Abhängigkeitspotenzial, insbesondere für die bei chronischer Insomnie zumeist erforderliche längere Behandlungsdauer, sind (1) niedrigpotente Neuroleptika wie Pipamperon, Melperon, Chlorprothixen, Promethazin oder Levomepromazin und (2) sedierende Antidepressiva wie Mirtazapin, Trazodon, Mianserin oder Trimipramin. Diese

können auch für längere Zeiträume verordnet werden. Beim Einsatz als reines Hypnotikum sind häufig geringere Dosierungen als zur Depressionsbehandlung erforderlich (bei Mirtazapin etwa 7,5 oder 15 mg zur Nacht). Die Verordnung von Antidepressiva primär zur Schlafförderung ist aber außerhalb der Zulassung, wohingegen niedrigpotente Neuroleptika zumeist eine breite Zulassung haben (etwa gegen Unruhe und Anspannungszustände), die auch die Behandlung von Schlafstörungen umfasst.

Erst seit April 2022 ist in Deutschland für die angefragte Indikation der Orexin-1- und -2-Rezeptor-Antagonist Daridorexant zugelassen. Eine Behandlung mit Daridorexant ist als evidenzbasiert zu bezeichnen, da placebokontrollierte Wirksamkeitsstudien ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zeigen. Mit Blick auf die in der Fragestellung ebenfalls angesprochene Versorgungspraxis muss aber eine bislang sehr geringe Verbreitung festgestellt werden. Daridorexant unterliegt einer zusätzlichen arzneimittelbehördlichen Überwachung. Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften besteht die Hoffnung, dass Daridorexant kein oder nur ein geringes Suchtpotenzial hat. Die vorliegenden klinischen Studien können aufgrund unzureichenden Nachbeobachtungszeitraums diese Frage aber nicht beantworten.

Auch bei Pharmaka ohne Suchtpotenzial sollte die Verordnung so erfolgen, dass die Patientin bzw. der Patient kein suchttypisches Verhalten entwickelt, weil dies ein Risiko für den Umgang mit Sucht erzeugenden Substanzen beinhaltet (etwa späterer Rückgriff doch auf Hypnotika mit Suchtpotenzial oder Genussmittel mit Abhängigkeitsrisiko). Die häufig vorgenommene Verordnung nur „bei Bedarf“ ist nicht suchtpreventiv; eher ist das Gegenteil zu befürchten, weshalb in der Regel eine feste Verordnung nach Arztvorgabe und später eine Beendigung nach Arztvorgabe zu bevorzugen ist. Die bedarfsweise Einnahme kann eine Abhängigkeitsentwicklung fördern, da die Patientin bzw. der Patient angeleitet wird, das eigene Befinden aufmerksam zu beobachten und medikamentös zu steuern.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Wie ausgeführt, steht am Beginn der Behandlung die Ursachenabklärung. Hieraus folgt gegebenenfalls eine konsequente Behandlung der Grundkrankheit, woraus sehr unterschiedliche Behandlungsentscheidungen resultieren, auf die in diesem Rahmen aber nicht eingegangen wird. Bei Patientinnen und Patienten mit Suchterkrankungen in der Vorgeschichte, was sorgfältig erhoben werden muss, sollte eine pharmakologische Behandlung von Schlafstörungen mit zusätzlicher Zurückhaltung erfordern, weil ein erhöhtes Risiko besteht, dass bei unzureichender subjektiver Wirkung auf Hypnotika mit Suchtpotenzial gewechselt wird.

Referenzliste:

1. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM): S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“, Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“, Update 2016: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-003l_S3_Insomnie-Erwachsene_2018-02-verlaengert.pdf (letzter Zugriff: 25. August 2023). AWMF-Registernummer: 063-003; Version 2.0, Stand: Dezember 2017, gültig bis 30. Dezember 2022.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-225

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Datum der Erstellung	20. September 2023

Indikation
Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben (Kurzbezeichnung: Chronische Insomnie)
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<p>Ein- und Durchschlafstörungen mit assoziierter Beeinträchtigung am Tag werden als Insomnien bezeichnet¹ und können nach ICD-10 als „nicht-organische Insomnie“ (F51.0) oder „Ein- und Durchschlafstörungen“ (G47.0) diagnostiziert werden, nach ICD-11 als „insomnische Störungen“ (7A00, 7A01, 7A0Z).</p> <p>Für die Diagnostik und Behandlung der Insomnien liegt eine S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin vor,² die gegenwärtig aktualisiert wird, wobei die Veröffentlichung der aktualisierten Leitlinie bis zum Ende des Jahres 2023 zu erwarten ist. In Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien^{3,4} wird in dieser S3-Leitlinie empfohlen, dass bei allen erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Insomnie als erste Behandlungsoption die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien (KVT-I) durchgeführt werden soll (Empfehlungsgrad A). Dementsprechend ist es sinnvoll, die KVT-I als zweckmäßige Vergleichstherapie für die frühe Nutzenbewertung festzulegen. Die KVT-I ist eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat. Zudem treffen die nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO genannten Kriterien zu.</p> <p>Expertenschätzungen und Krankenkassendaten legen allerdings nahe, dass in Deutschland nur ein sehr kleiner Anteil (vermutlich weniger als 1%) aller erwachsenen Patienten mit Insomnie mit der KVT-I behandelt wird,^{5,6} und dass sehr viele Patientinnen und Patienten entgegen der Leitlinienempfehlungen eine medikamentöse Langzeitbehandlung in Anspruch nehmen.⁷ Dies dürfte unter anderem damit zusammenhängen, dass es zu wenige Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten gibt, die spezifisch in der KVT-I ausgebildet sind. Darüber hinaus ist die KVT-I zwar über alle Patientinnen und Patienten hinweg im Mittel ein sehr effektives psychotherapeutisches Verfahren,⁸ bis zu 60% der Patientinnen und Patienten erreicht durch die Behandlung jedoch keine vollständige Remission der Symptomatik.⁹ Aufgrund des oben beschriebenen Versorgungsdefizits werden aktuell digitalisierte Anwendungsformen der KVT-I entwickelt und wissenschaftlich evaluiert.⁶ Diese können in ‚Stepped Care‘-Modelle der Versorgung integriert werden, in denen auf niedrigen Stufen niedrigschwellige und kostengünstige Angebote (wie die digitalisierte KVT-I) genutzt werden und erst in höheren Stufen eine ressourcenintensivere spezialisierte Behandlung erfolgt.^{10,11}</p> <p>Eine medikamentöse Therapie der Insomnie kann gemäß der S3-Leitlinie angeboten werden, wenn die KVT-I nicht hinreichend effektiv war, wobei aufgrund des Nebenwirkungsprofils und der schwachen Evidenz zur Wirksamkeit in der Langzeitbehandlung keine der medikamentösen Therapieoptionen für die</p>

Langzeitbehandlung explizit empfohlen wird.² Insbesondere Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung sowie nächtliche Stürze sind dabei gravierende Nebenwirkungen der Benzodiazepine und Benzodiazepinrezeptor-Agonisten.² Hinzu kommt, dass keines der derzeit verfügbaren Hypnotika die in der S3-Leitlinie der DGSM² aufgelisteten Kriterien für ein ‚ideales‘ Hypnotikum vollständig erfüllt: Diese sind: a) spezifischer Wirkmechanismus; b) Induktion eines physiologischen Schlafmusters; c) keine unerwünschten kognitiven, emotionalen oder psychomotorischen Wirkungen; d) kein Rebound; e) keine Toleranz- oder Abhängigkeitsentwicklung; f) große therapeutische Breite; g) keine Toxizität; h) gute somatische Verträglichkeit; i) keine Interaktionen mit anderen Pharmaka; j) keine Behinderung wichtiger Funktionen von Schlaf, wie z. B. neuronale Plastizität; k) subjektive Verbesserung der Erholbarkeit von Schlaf Besserung der Lebensqualität; l) Senkung des Risikos von schlafstörungsassoziierten Erkrankungen, wie z. B. Depression. Es handelt sich hierbei um Maximalanforderungen an ein Hypnotikum. Hypnotika, die den genannten qualitativen Anforderungen näherkommen als die bislang zur Verfügung stehenden Substanzen, könnten zu einer verbesserten Patientenversorgung beitragen.

Für den Fall, dass eine medikamentöse Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie für die frühe Nutzenbewertung diskutiert wird, würde die Häufigkeit der Verordnung in Deutschland am ehesten die Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten Zolpidem und Zopiclon sowie die sedierenden Antidepressiva Mirtazapin und Trimipramin als Vergleichstherapie nahelegen. Die genannten Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten Zolpidem und Zopiclon sind jedoch nicht für eine Behandlungsdauer von mehr als 28 Tagen zugelassen und die sedierenden Antidepressiva Mirtazapin und Trimipramin haben gar keine Zulassung für die Indikation Insomnie. Somit bleiben aus dem medikamentösen Bereich primär Substanzen, deren Wirksamkeit vermutlich sehr begrenzt ist, wie z.B. Melatonin, das für Patientinnen und Patienten mit Insomnie zugelassen ist, die älter als 55 Jahre sind.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die S3-Leitlinie der DGSM enthält nur eine explizite Behandlungsempfehlung, die in Abhängigkeit von Patientenvariablen formuliert ist. Konkret wird nur bei gerontopsychiatrischen Patientinnen und Patienten von der allgemeinen Empfehlung, dass der Einsatz von Antipsychotika in der Behandlung der Insomnie nicht empfohlen wird (Empfehlungsgrad A), abgewichen. Mit Empfehlungsgrad C steht in der Leitlinie, dass in dieser spezifischen Gruppe „gegebenenfalls niedrigpotente Antipsychotika als Schlafmittel gegeben werden können“.² Zur der Anwendung niedrigpotenter Antipsychotika gibt es in der Behandlung der Insomnie jedoch praktisch keine hochwertige Evidenz.

Insgesamt gibt es sehr wenig Evidenz für die bei Klinikerinnen und Klinikern weit verbreitete Annahme, dass bestimmte Subtypen der Insomnie (z.B. paradoxe Insomnie oder idiopathische Insomnie) unterschiedlich zu behandeln seien oder dass die Ausprägung von bestimmten Patientenvariablen (z.B. Alter, komorbide Erkrankungen) einen Einfluss auf therapeutische Entscheidungen bei der Insomnie haben sollte. So ergeben beispielsweise die Suche nach “(paradoxical insomnia) AND randomized“ einen Treffer und die Suche nach “(idiopathic insomnia) AND randomized“ zwei Treffer in PubMed, wobei sich nur einer dieser Treffer auf eine randomisierte klinische Studie bezieht. Dieser Mangel an Evidenz ist relativ eindeutig auf einen Mangel an entsprechender Forschung zurückzuführen, so dass es sehr begrüßenswert ist, wenn weitere wissenschaftliche Studien auf diesem Gebiet durchgeführt werden.

Referenzliste:

¹ Morin CM, Drake C, Harvey AG, Krystal AD, Manber R, Riemann D, Spiegelhalder K. Insomnia Disorder. Nature Reviews Disease Primers 2015;1:15026.

² Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, Klohe P, Langhorst J, Mayer G, Nissen C, Pollmächer T, Rabstein S, Schlarb A, Sitter H, Weeß HG, Wetter T, Spiegelhalder K. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/ Schlafstörungen – Kapitel Insomnie bei Erwachsenen, Update 2016. Somnologie 2017;21:2-44.

³ Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Annals of Internal Medicine 2016;165:125-33.

- ⁴ Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis J, Espie C, Garcia-Borreguero D, Gjerstad M, Goncalves M, Hertenstein E, Jansson-Fröjmark M, Jennum P, Leger D, Nissen C, Parrino L, Paunio T, Pevernagie D, Verbraecken J, Weeß HG, Wichniak A, Zavalko I, Spiegelhalder K. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research* 2017;26:675-700.
- ⁵ Riemann D, Spiegelhalder K, Espie C, Pollmächer T, Léger D, Bassetti C, van Someren E. Chronic insomnia: clinical research challenges – an agenda. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:1-14.
- ⁶ Spiegelhalder K, Acker J, Baumeister H, Büttner-Teleaga A, Danker-Hopfe H, Ebert DD, Fietze I, Frase L, Klein S, Lehr D, Maun A, Mertel I, Richter K, Riemann D, Sauter C, Schilling C, Schlarb AA, Specht M, Steinmetz L, Weeß HG, Crönlein T. Digitale Behandlungsangebote für Insomnie – eine Übersichtsarbeit. *Somnologie* 2020;24:106-14.
- ⁷ Buth S, Holzbach R, Martens MS, Neumann-Runde E, Meiners O, Verthein U. Problematic medication with benzodiazepines, "Z-drugs", and opioid analgesics. *Deutsches Ärzteblatt International* 2019;116:607-15.
- ⁸ van Straten A, van der Zweerde T, Kleiboer A, Cuijpers P, Morin CM, Lancee J. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: a meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews* 2018;38:3-16.
- ⁹ Morin CM, Vallières A, Guay B, Ivers H, Savard J, Mérette C, Bastien C, Baillargeon L. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:2005-15.
- ¹⁰ Espie CA. "Stepped care": a health technology solution for delivering cognitive behavioral therapy as a first line insomnia treatment. *Sleep* 2009;32:1549-58.
- ¹¹ Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). Strukturmodell zur schlafmedizinischen Versorgung. *Somnologie* 2021;25:78-9.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-225

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)
Datum der Erstellung	12. Oktober 2023

Indikation
Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben (Kurzbezeichnung: Chronische Insomnie)
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<p>Ein- und Durchschlafstörungen mit assoziierter Beeinträchtigung am Tag werden als Insomnien bezeichnet¹ und können nach ICD-10 als „nicht-organische Insomnie“ (F51.0) oder „Ein- und Durchschlafstörungen“ (G47.0) diagnostiziert werden, nach ICD-11 als „insomnische Störungen“ (7A00, 7A01, 7A0Z). Die Versorgung dieser Patienten mit einer Insomnie erfolgt maßgeblich durch primärversorgende Allgemeinärzte und hausärztliche Internisten, deren Patienten in bis zu 42 % der Fälle an Schlafstörungen leiden², durch Neurologen und Psychiater, wo Insomnie ein Symptom der meisten Krankheitsbilder ist, in einem geringen Umfang durch Psychotherapeuten und noch seltener durch Schlafmediziner.</p> <p>Die Insomnietherapie orientiert sich an den, dem Behandler verfügbaren, Ressourcen und besteht ganz überwiegend in der Verschreibung von klassischen Schlafmitteln aus der Gruppe der Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten (Benzodiazepine und sogenannte Z-Substanzen) und in Deutschland zunehmend aus schlaffördernden, für die Insomniebehandlung jedoch nicht zugelassenen Antidepressiva, Antipsychotika und Antiepileptika sowie mit einem breiten Spektrum von Phytopharmaka und anderen Schlafstoffen wie Melatonin.</p> <p>Die Behandlung der Insomnien in Deutschland entspricht damit in der Regel nicht der von der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin entwickelten Leitlinie <i>Nicht erholsamer Schlaf</i>,³ die in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien⁴ empfiehlt, dass bei erwachsenen Patienten mit Insomnie als erste Behandlungsoption die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien (KVT-I) durchgeführt werden soll. Grundsätzlich erscheint es auf den ersten Blick sinnvoll, die KVT-I als zweckmäßige Vergleichstherapie für eine frühe Nutzenbewertung festzulegen. Internationale Experten der Schlafmedizin sehen allerdings die KVT-I aus pragmatischer Sicht mit einer im Vergleich zu den 1,2 Millionen Insomniepatienten in Deutschland (5.7% der Bevölkerung)⁵ unzureichenden Verfügbarkeit nur eingeschränkt als ein Mittel der ersten Wahl für die Insomnietherapie an.⁶ Aufgrund dieses Versorgungsdefizits werden aktuell digitalisierte Anwendungsformen der KVT-I entwickelt. Die Evidenz zur grundsätzlichen Empfehlung digitaler Insomnietherapien in der ersten Versorgungsstufe ist vielversprechend⁷, für Deutschland aber praktisch noch nicht umsetzbar.</p>

Daher treten medikamentöse Ansätze als Vergleichstherapie für eine frühe Nutzenbewertung eines neuen Schlafmittels in den Vordergrund, auch wenn dies nicht den Idealvorstellungen der S3Leitlinie der Schlafmedizin entspricht³, nach der eine medikamentöse Therapie der Insomnie angeboten werden kann, wenn die KVT-I nicht hinreichend effektiv war, wobei dies in der Praxis eigentlich auch gelten sollte, wenn die KVT-I für den Patienten nicht verfügbar ist.

Aufgrund des Nebenwirkungsprofils und der zwar guten Evidenz im Behandlungszeitraum von 4 Wochen, aber für viele Substanzen schwachen Evidenz in der Langzeitbehandlung, werden in der Leitlinie keine medikamentöse Therapieoptionen für die Anwendung über Monate explizit empfohlen.² Die deutsche Leitlinie berücksichtigt dabei peer-reviewed publizierte Langzeitdaten^{8,9,10,11} zu dem 2021 zugelassenen Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten Eszopiclon nicht. Leitlinienempfehlungen gehen zudem zumeist davon aus, dass Schlafmittel täglich eingenommen werden, was der Realität nicht entspricht, da drei Viertel der Patienten ihre Schlafmittel unregelmäßig¹² und im nur Bedarfsfall¹³ einsetzen.

Insbesondere Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung bei täglicher Einnahme sowie nächtliche Stürze sind allerdings gravierende Nebenwirkungen vor allem der Benzodiazepine aus der Gruppe der Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten.¹⁴ Die klassischen Schlafmittel der Benzodiazepinhypnotika wie Lormetazepam, Temazepam oder Flunitrazepam werden daher in allen europäischen Ländern und führend in Deutschland kritischer eingesetzt.¹⁴ Dennoch stieg in Deutschland der Schlafmittelbedarf an und die Zahl von täglich oder fast täglich Beruhigungsmittel oder Schlafmittel einnehmenden Menschen erhöhte sich von 0,71 Millionen in 2018 auf 1,55 Millionen in 2021.¹⁵ Hypnotika, die den qualitativen Anforderungen eines idealen Hypnotikums³ näherkommen als die bislang zur Verfügung stehenden Substanzen, könnten zu einer verbesserten Patientenversorgung beitragen. Dies dürfte insbesondere für Substanzen gelten, die einen Wirknachweis für die bei chronischen Insomnien erforderliche Langzeitanwendung besitzen und ein vernachlässigbar geringes Missbrauchsrisiko aufweisen.

Für den Fall, dass eine medikamentöse Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie für die frühe Nutzenbewertung diskutiert wird, legt die Häufigkeit der Verordnung und die stabile Studienlage zur Wirksamkeit^{16,17} die Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten Zolpidem, Zopiclon und Eszopiclon nahe.

In der Indikation chronische Insomnie in Deutschland off label verschriebene, schlaffördernde Antidepressiva wie Mirtazapin, Trimipramin und Doxepin, Antipsychotika wie Quetiapin oder Antiepileptika wie Pregabalin fallen als Vergleichssubstanzen aus, da qualitativ akzeptable, kontrollierte Studien bei Patienten mit chronischer Insomnie fehlen. Das in Deutschland zugelassene Melatonin¹⁸ ist nur für Patienten mit Insomnie zugelassen, die älter als 55 Jahre sind. In der klinischen Praxis häufig genutzte Schlafmittel aus dem Bereich der Antihistaminika sowie Naturheilmittel wie Baldrian, Hopfen oder Lavendel sind aufgrund unzureichender Studienqualität und heterogener Ergebnislage und daher unklarer Evidenz als Vergleichssubstanzen nicht geeignet. Komplex gestaltet sich die Auswahl einer Substanz als zweckmäßige Vergleichstherapie in einer Anwendungsdauer von bis zu drei Monaten oder länger. Die Schlafmittel aus der Gruppe der Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten wie Zolpidem, Zopiclon und Eszopiclon sind für eine Behandlungsdauer von 28 Tagen zugelassen. Das kontrastiert mit der tatsächlichen mittleren Einnahmedauer in Deutschland bei Zolpidem von 71 Tagen und bei Zopiclon von 70 Tagen.¹⁴ Insbesondere für den im Jahre 2021 zugelassenen Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten Eszopiclon berücksichtigen die deutsche Leitlinie und auch die Arzneimittelzulassung nicht, dass kontrollierte Studien von bis zu 3⁷ bzw. 6⁸ Monaten Dauer und explizit auch für ältere Patienten und solcher mit komorbider Insomnie⁹ und Beobachtungsdaten bis zu 12 Monaten¹⁰ existieren und eine bleibende Wirksamkeit, gute Verträglichkeit und das Fehlen von Absetzeffekten nachweisen konnten.

Zusammengefasst suggeriert die Ergebnislage kontrollierter Studien für den Vergleich eines neuen Schlafmittels die KVT-I zu erwägen. Die sich im laufenden Jahrzehnt sicher kaum ändernde

Versorgungslage der Insomniepatienten legt allerdings den Vergleich von Schlafmittel zu Schlafmittel nahe. In Deutschland zur Behandlung der Insomnie zugelassene Z-Substanzen wie Zolpidem und Zopiclon erscheinen für eine Behandlungsdauer von bis zu 28 Tagen geeignet. Für den Vergleich in der Langzeitanwendung bietet sich das Eszopiclon an, wo kontrollierte Studien und in der höchsten Evidenzstufe Meta-Analysen^{16,19,20} die Wirksamkeit und Sicherheit auch über eine Behandlungsdauer von 3 bzw. 6 Monaten bestätigen konnten.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Siehe Gutachten von DGSM, DEGAM und DGN

Referenzliste:

- ¹ Morin CM, Drake C, Harvey AG, Krystal AD, Manber R, Riemann D, Spiegelhalder K. Insomnia Disorder. *Nature Reviews Disease Primers* 2015;1:15026.
- ² Wittchen HU, Krause P, Höfler M, Pittrow D, Winter S, Spiegel B, Hajak G, Riemann D, Steiger A, Pfister H. NISAS-2000: The "Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study". Prevalence and interventions in primary care]. *Fortschr Med Orig.* 2001;119(1):9-1
- ³ Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, Klohe P, Langhorst J, Mayer G, Nissen C, Pollmächer T, Rabstein S, Schlarb A, Sitter H, Weeß HG, Wetter T, Spiegelhalder K. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/ Schlafstörungen – Kapitel Insomnie bei Erwachsenen, Update 2016. *Somnologie* 2017;21:2-44.
- ⁴ Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis J, Espie C, Garcia-Borreguero D, Gjerstad M, Goncalves M, Hertenstein E, Jansson-Fröjmark M, Jennum P, Leger D, Nissen C, Parrino L, Paunio T, Pevernagie D, Verbraecken J, Weeß HG, Wichniak A, Zavalko I, Spiegelhalder K. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research* 2017;26:675-700.
- ⁵ Schlack, J, Hapke U, Maske U, Busch M, Cohrs S. Häufigkeiten und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (die GS 1) des Robert Koch Instituts. 2013. <https://edoc.rki.de>
- ⁶ Ferini-Strambi L, Auer R, Bjorvatn B, Castronovo V, Franco O, Gabutti L, Galbiati A, Hajak G, Khatami R, Kitajima T, McEvoy D, Nissen C, Perlis M, Pevernagie DA, Randerath W, Riemann D, Rizzo G, Van Someren E, Vgontzas A, Barazzoni F, Bassetti C; European Sleep Foundation. Insomnia disorder: clinical and research challenges for the 21st century. *Eur J Neurol.* 2021 Jul;28(7):2156-2167.
- ⁷ Forma F, Pratiwadi R, El-Moustaid F, Smith N, Thorndike F, Velez F. Network meta-analysis comparing the effectiveness of a prescription digital therapeutic for chronic insomnia to medications and faceto-face cognitive behavioral therapy in adults. *Curr Med Res Opin.* 2022 Oct;38(10):1727-1738
- ⁸ Zammit GK, McNabb LJ, Caron J, Amato DA, Roth T. Efficacy and safety of eszopiclone across 6-weeks of treatment for primary insomnia. *Curr Med Res Opin.* 2004 Dec;20(12):1979-9
- ⁹ Krystal AD, Walsh JK, Laska E, Caron J, Amato DA, Wessel TC, Roth T. Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep.* 2003 Nov 1;26(7):793-9.
- ¹⁰ Ancoli-Israel S, Krystal AD, McCall WV, Schaefer K, Wilson A, Claus R, Rubens R, Roth T. A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of eszopiclone 2 mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia. *Sleep.* 2010 Feb;33(2):22534.

- ¹¹ Roth T, Walsh JK, Krystal A, Wessel T, Roehrs TA. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med.* 2005 Nov;6(6):487-95.
- ¹² Statista. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/802465/umfrage/umfrage-zurhaeufigkeit-der-schlafmitteleinnahme-in-deutschland/2023>
- ¹³ Hajak G, Geisler P. Experience with zolpidem 'as needed' in primary care settings. *CNS Drugs.* 2004;18 Suppl 1:35-40; discussion 41, 43-5.
- ¹⁴ Soyka M, Wild I, Caulet B, Leontiou C, Lugoboni F, Hajak G. Long-term use of benzodiazepines in chronic insomnia: a European perspective. *Front Psychiatry.* 2023 Aug 2;14:1212028.
- ¹⁵ Statista. Bevölkerung in Deutschland nach Häufigkeit der Verwendung von Beruhigungsmitteln/Schlafmitteln von 2018-2021. [De.statistica.com/statistik/daten/studie/181205/umfrage/haeufigkeit-verwendung-vonberuhigungsmitteln-schlafmitteln/2023](https://de.statista.com/statistik/daten/studie/181205/umfrage/haeufigkeit-verwendung-vonberuhigungsmitteln-schlafmitteln/2023)
- ¹⁶ De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, Ciabattini M, Di Franco V, Watanabe N, Kurtulmus A, Tomlinson A, Mitrova Z, Foti F, Del Giovane C, Quedstedt DJ, Cowen PJ, Barbui C, Amato L, Efthimiou O, Cipriani A. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2022 Jul 16;400(10347):170-184
- ¹⁷ Yue JL, Chang XW, Zheng JW, Shi L, Xiang YJ, Que JY, Yuan K, Deng JH, Teng T, Li YY, Sun W, Sun HQ, Vitiello MV, Tang XD, Zhou XY, Bao YP, Shi J, Lu L. Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2023 Apr;68:101746
- ¹⁸ Maruani J, Reynaud E, Chambe J, Palagini L, Bourgin P, Geoffroy PA. Efficacy of melatonin and ramelteon for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res.* 2023 Jul 11:e13939.
- ¹⁹ Liang L, Huang Y, Xu R, Wei Y, Xiao L, Wang G. Eszopiclone for the treatment of primary insomnia: a systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Sleep Med.* 2019 Oct;62:6-13. doi: 10.1016/j.sleep.2019.03.016
- ²⁰ Rösner S, Englbrecht C, Wehrle R, Hajak G, Soyka M. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 10;10(10):CD010703.