

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 (Schlafstörungen)

Vom 12. Mai 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
B.	Bewertungsverfahren	4
1.	Bewertungsgrundlagen	4
2.	Bewertungsentscheidung	4
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.2	Nutzenbewertung	4
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	5
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	6
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	10
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	11
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	11
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	13
5.1	Stellungnahme Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH	13
5.2	Stellungnahme Eisai GmbH	34
5.3	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH	39
5.4	Stellungnahme Prof. H. Frohnhofen - Universitätsklinikum Düsseldorf	43
5.5	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Neurologie	50

5.6	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde	56
5.7	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V.....	67
5.8	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	74
5.9	Stellungnahme d Prof. Dr. med. Ingo Fietze - Charité – Universitätsmedizin Berlin.....	94
5.10	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	103
5.11	Stellungnahme Schlafmedizin Berlin-Brandenburg e.V.	109
5.12	Stellungnahme Dr. Dieter Kunz für DGAUM, Chefarzt: Klinik Schlaf- & Chronomedizin, St. Hedwig-KH Berlin.....	114
5.13	Stellungnahme der Hennig Arzneimittel GmbH & Co. KG.....	118
D.	Anlagen	122
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	122
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	139

A. Tragende Gründe und Beschluss

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

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

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 19.09.2024 B3

[Amtliche Veröffentlichungen – Bundesanzeiger](#)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. November 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Daridorexant eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Februar 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 21. April 2023 übermittelt.

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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Ärztesgesellschaften 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 (Schlafstörungen) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daridorexant (Schlafstörungen)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.02.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 09.03.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-891)

Modul 1

(PDF 421,43 kB)

Modul 2

(PDF 475,87 kB)

Modul 3

(PDF 1,65 MB)

Modul 4A

(PDF 9,85 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 4,39 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,98 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Daridorexant (Quviviq):

Quviviq wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/900/>

15.02.2023 - Seite 1 von 4

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit Schlaflosigkeit – charakterisiert durch Symptome, die seit mindestens 3 Monaten anhalten –, die auf eine kognitive Verhaltenstherapie nicht angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind oder bei denen diese nicht durchführbar ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Medikamentöse Kurzzeittherapie mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten, gefolgt von 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: März 2022

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 15.02.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 505,61 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 09.03.2023
 - Mündliche Anhörung: 27.03.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.03.2023 **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 57,50 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 Ärztesellschaften 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 **09.03.2023** 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 - 2022-11-15-D-891*). 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 beigelegt 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 27.03.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.03.2023 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 Mai 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. März 2023 um 11:00 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	09.03.2023
Eisai GmbH	27.01.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	02.03.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	07.03.2023
Prof. H. Frohnhofen Universitätsklinikum Düsseldorf	07.03.2023
Deutsche Gesellschaft für Neurologie DGN	08.03.2023
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde DGPPN	09.03.2023
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V.	09.03.2023
Prof. Dr. med. Ingo Fietze Charité – Universitätsmedizin Berlin	09.03.2023
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	09.03.2023
Schlafmedizin Berlin-Brandenburg e.V.	09.03.2023
Dr. Dieter Kunz für DGAUM Chefarzt: Klinik Schlaf- & Chronomedizin, St. Hedwig-KH Berlin	21.03.2023
Hennig Arzneimittel GmbH & Co. KG	14.04.2023

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						
Herr Büsser	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Kaskel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Kleylein-Sohn	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Löchle	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Eisai GmbH						
Frau Knöhr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Roxlau	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Walz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Ziegler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer						

Herr Prof. Dr. Bschor	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Prof. H. Frohnhofen - Universitätsklinikum Düsseldorf						
Herr Prof. Dr. Frohnhofen	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Neurologie - DGN						
Herr Prof. Dr. Mayer	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Young	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde - DGPPN						
Herr Univ.-Prof. Dr. Dr. Hajak, MBA	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Falkai	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V.						
Herr Prof. Dr. Schöbel	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Frau PD Dr. Heidbreder	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Prof. Dr. med. Ingo Fietze - Charité – Universitätsmedizin Berlin						
Herr Prof. Dr. Fietze	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schlafmedizin Berlin-Brandenburg e.V.						
Herr Dr. Blau	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Dr. Dieter Kunz für DGAUM						
Herr Dr. Kunz	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Hennig Arzneimittel GmbH & Co. KG						
Frau Fleige	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Geisler	ja	nein	nein	nein	nein	ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Datum	09.03.2023
Stellungnahme zu	Daridorexant (QUVIVIQ®)
Stellungnahme von	Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmerin: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I. Definition des Bewertungsgegenstandes durch das zugelassene Anwendungsgebiet Das IQWiG bewertet die Indikation „<i>Erwachsene mit Schlaflosigkeit – charakterisiert durch Symptome, die seit mindestens 3 Monaten anhalten –, die auf eine CBT nicht angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist oder bei denen diese nicht durchführbar ist</i>“. Die Begrenzung des Bewertungsgegenstands auf Erkrankte, „<i>die auf eine CBT nicht angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist oder bei denen diese nicht durchführbar ist</i>“, ist aus Sicht von Idorsia unzutreffend und nicht sachgerecht. Gemäß § 35a Abs. 1 SGB V erstreckt sich die Nutzenbewertung auf das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet eines erstattungsfähigen Arzneimittels mit neuem Wirkstoff. Zugelassenes Anwendungsgebiet ist: <i>„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.“</i> Da sich die Nutzenbewertung nur auf erstattungsfähige Arzneimittel bezieht, ist es aus Sicht von Idorsia zulässig und geboten, die Nutzenbewertung auf Erkrankte zu beschränken, für die die Erstattungsfähigkeit nicht (noch) gemäß Nr. 32 Anlage III AM-RL ausgeschlossen ist. Dementsprechend bezieht sich das Dossier ausweislich Modul 1, Tabelle 1-4 auf das Anwendungsgebiet: <i>„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“</i>	Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen eine KVT-I als Behandlungsstandard anzusehen ist und abhängig von deren Effektivität und Durchführbarkeit eine medikamentöse Therapie angeboten wird. In der Studie 201 liegen jedoch keine Informationen dazu vor, ob bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Vorbehandlung mit einer KVT-I erfolgt ist, oder ob eine KVT-I ggf. nicht durchführbar war. Zudem wurden Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Monats vor Studienbeginn eine KVT-I erhielten, von der Studie ausgeschlossen. Aus diesem Grund müssen für die Bewertung des Zusatznutzens Unsicherheiten angenommen werden, da unklar ist, welche Auswirkungen eine KVT-I auf die Ergebnisse zur medikamentösen Therapie hätte. Die Studie kann dennoch für die Bewertung herangezogen werden, da der Fokus der Nutzenbewertung auf der Ebene der medikamentösen Therapie liegt und die Unsicherheit für die Durchführbarkeit der KVT-I für beide Studienarme besteht.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und begrenzt dieses Anwendungsgebiet laut Fußnote b gemäß Nr. 32 Anlage III AM-RL nur um die Einschränkung <i>„mit einer Behandlungsdauer von 28 Tagen“.</i> Eine weitere Beschränkung des Bewertungsgegenstandes auf Erkrankte, <i>„die auf eine CBT nicht angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist oder bei denen diese nicht durchführbar ist“</i>, ist weder im Dossier noch durch Rechtsnormen vorgesehen. Das Bundessozialgericht hat vielmehr entschieden, dass das pharmazeutische Unternehmen im zugelassenen Anwendungsgebiet den Bewertungsgegenstand definiert. Eine Beschneidung des seitens des pharmazeutischen Unternehmens zur Bewertung gestellten Bewertungsgegenstandes durch das IQWiG ist deshalb aus Sicht von Idorsia nicht angängig: <i>„Dem entsprechend obliegt es allein der Entscheidung des pharmazeutischen Unternehmers und nicht der Einschätzung des GBA, ob ein Zusatznutzen eines neuen Wirkstoffs für alle zugelassenen Anwendungsgebiete oder beschränkt für einzelne Patientengruppen festgestellt werden soll.“</i> (BSG, Urt. v. 12.08.2021 – B 3 KR 3/20 R – Rn. 31) Eine Beschränkung des Bewertungsgegenstands lässt sich vorliegend auch nicht mit allgemeinen Erwägungen zum Qualitäts- oder Wirtschaftlichkeitsgebot begründen, nach denen eine kognitive Verhaltenstherapie Insomnie (KVT-I) möglicherweise vorrangig ist. 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 Verordnungsausschluss widerspiegeln, sind bei der Fassung des der Nutzenbewertung unterliegenden Anwendungsgebiets nicht zulässig. Vielmehr erstreckt sich die Nutzenbewertung	Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 12.05.2023): 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; Anwendung bis zu 4 Wochen. Die Studie kann für die Bewertung herangezogen werden, da der Fokus der Nutzenbewertung auf der Ebene der medikamentösen Therapie liegt und die Unsicherheit für die Durchführbarkeit der KVT-I für beide Studienarme besteht.

Stellungnehmerin: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auf alle Patientengruppen, die dem zugelassenen Anwendungsgebiet unterfallen und für die eine grundsätzliche Erstattungs-fähigkeit besteht. Ob die Verordnungen im Einzelfall dem Qualitäts- und Wirtschaftlichkeitsgebot genügen, ist nicht Gegenstand der Nutzenbewertung vorgelagerten Frage nach dem zu bewertenden Anwendungsgebiet. Im Übrigen sprechen auch folgende Erwägungen gegen die Begrenzung des Bewertungsgegenstands: 1. Medizinisch ist anzumerken, dass die Reduktion auf „Symptome“ und das bewusste Außerachtlassen der „Tagesaktivität“ (bzw. des „Daytime functioning“ gemäß dem englischsprachigen Original der SmPC, European Medicines Agency (EMA) (2022)) die Auswirkungen der Chronischen Insomnischen Störung auf das Antriebs- bzw. energetische Niveau in unzulässiger Weise ignorieren. Vielmehr weist die S3-Leitlinie explizit darauf hin, dass insbesondere die chronische Form der Ein- und/oder Durchschlafstörungen, frühmorgendliches Erwachen und damit verbundene Beeinträchtigungen der Tagesbefindlichkeit bzw. der Leistungsfähigkeit am Tage im Vordergrund stehen (Riemann et al., 2017). 2. Betrachtet man den deutschen Versorgungskontext, dann erhalten im Alltag nur maximal 11 % der Erkrankten eine KVT-I (Marschall et al., 2017, Grobe et al., 2019). Auch die Digitale Gesundheitsapplikation (DiGA) zur KVT-I wird nur selten verordnet. So betrug bundesweit die Anzahl der eingelösten Freischaltcodes für die DiGA somnio (verordnungsfähig bei nicht-organischer Insomnie; ICD-10-GM F51.0) vom 22.10.2020 bis 30.9.2022 insgesamt 16.000, wobei der Anteil der Folgeverordnungen bei 13 % lag (GKV-Spitzenverband (GKV-SV), 2022). Der G-BA selbst bestätigt in seiner Niederschrift 2021-B-281, dass „die kognitive Verhaltenstherapie [...] nicht flächendeckend im hinreichenden Maße im klinischen Alltag zur Verfügung steht“ [Niederschrift 2021-B-281, S. 4, Zeile 34 bis Zeile 37].	Im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren wurde zudem vorgetragen, dass die Verfügbarkeit einer KVT-I insgesamt stark begrenzt ist, sodass auch der Ausschluss derjenigen Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Monats vor Studienbeginn eine KVT-I erhielten, nicht zu einer relevant verzerrten Darstellung hinsichtlich der Versorgungssituation führt. Im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren wurde zudem vorgetragen, dass die Verfügbarkeit einer KVT-I insgesamt stark begrenzt ist, sodass auch der Ausschluss derjenigen Patientinnen und Patienten, die

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Somit ist auch aus versorgungstechnischer Sicht klar, dass eine KVT-I für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung im Grunde in Deutschland allgemein nicht durchführbar, weil nicht verfügbar ist. Somit ist diese Beschränkung auch aus versorgungstechnischer Sicht nicht gerechtfertigt. In der Gesamtschau ist die Beschränkung des Bewertungsgegenstandes unzulässig und sachlich nicht gerechtfertigt. Es ist daher zu der ursprünglichen Bezeichnung gemäß Anwendungsgebiet (siehe G-BA Website bis 16.2.2023) mit der Kurzbezeichnung Chronische Insomnische Störung (Behandlungsdauer bis 28 Tage) zurückzukehren. Eine weitere Beschränkung des Bewertungsgegenstandes ist nicht angezeigt.	innerhalb eines Monats vor Studienbeginn eine KVT-I erhalten, nicht zu einer relevant verzerrten Darstellung hinsichtlich der Versorgungssituation führt. Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist ausschließlich die Anwendung von Daridorexant über einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen. Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 12.05.2023): 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; Anwendung bis zu 4 Wochen.
II. Die randomisierte kontrollierte klinische Studie 201 ist als geeignete Bestverfügbare Evidenz für Fragestellung A1 bewertungsrelevant Insbesondere aufgrund fehlender Informationen zur erfolgten Vorbehandlung mit einer kognitiven Verhaltenstherapie wird die randomisierte klinische Studie 201 seitens IQWiG nicht akzeptiert. Bei der RCT 201 handelt es sich jedoch um die Bestverfügbare Evidenz. Das IQWiG schreibt in seinen Allgemeinen Methoden, „EbM ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EbM bedeutet die Integration individueller	Die Studie 201 wird für die Bewertung herangezogen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
klinischer Expertise mit der bestverfügbaren externen Evidenz aus systematischer Forschung“ (derzeit gültige Version 6.1 vom 24.01.2022, Abschnitt 1.3.1, S. 6, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022)). Demnach ist für eine Nutzenbewertung die Bestverfügbare Evidenz heranzuziehen. 1. Im deutschen Versorgungsalltag erhalten weit unter 20 % der Erkrankten eine KVT-I, egal ob persönlich oder in der Gruppe (ca. 11 %), oder digital (ca. 16.000 Freischaltcodes in gut 2 Jahren) (Marschall et al., 2017, Grobe et al., 2019, GKV-Spitzenverband (GKV-SV), 2022), womit – wie der G-BA selber schreibt – „die kognitive Verhaltenstherapie [...] nicht flächendeckend im hinreichenden Maße im klinischen Alltag zur Verfügung steht“ [Niederschrift 2021-B-281, S. 4, Zeile 34 bis Zeile 37]. Dies entkräftet die Relevanz des diesbezüglich seitens IQWiG vorgebrachten Einwands. Vielmehr stellt die Forderung, dass vor Studieneinschluss hätte geprüft werden müssen, ob die Teilnehmenden auf eine KVT-I nicht angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind oder ob diese bei jenen nicht durchführbar ist, eine erhebliche Verzerrung dar, weil davon ausgegangen werden kann, dass die KVT-I in Deutschland – weil nicht verfügbar – regelhaft nicht durchführbar ist. 2. Weiterhin ist für die aktuelle Fragestellung entscheidend, dass aufgrund der Anlage III Nr. 32 AM-RL die Therapiedauer im aktuellen Dossier gemäß Niederschrift des G-BA 2021-B-281 explizit auf 4 Wochen beschränkt ist. Entsprechend können auch Kurzzeitstudien herangezogen werden. Für Kurzzeitstudien lautet die Vorgabe der EMA-Leitlinie zu Arzneimitteln zur Behandlung der Insomnie, dass die Dauer der aktiven Behandlung mindestens 2 bis 4 Wochen betragen sollte (European Medicines Agency (EMA), 2011). Hieraus kann nicht abgeleitet werden, dass die RCT 201 zu kurz und damit nicht relevant ist.	Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen eine KVT-I als Behandlungsstandard anzusehen ist und abhängig von deren Effektivität und Durchführbarkeit eine medikamentöse Therapie angeboten wird. In der Studie 201 liegen jedoch keine Informationen dazu vor, ob bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Vorbehandlung mit einer KVT-I erfolgt ist, oder ob eine KVT-I ggf. nicht durchführbar war. Zudem wurden Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Monats vor Studienbeginn eine KVT-I erhielten, von der Studie ausgeschlossen. Aus diesem Grund müssen für die Bewertung des Zusatznutzens Unsicherheiten angenommen werden, da unklar ist, welche Auswirkungen eine KVT-I auf die Ergebnisse zur medikamentösen Therapie hätte. Die Studie kann dennoch für die Bewertung herangezogen werden, da der Fokus der Nutzenbewertung auf der Ebene der medikamentösen Therapie liegt und die Unsicherheit für die Durchführbarkeit der KVT-I für beide Studienarme besteht. Im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren wurde zudem vorgetragen, dass die Verfügbarkeit einer KVT-I insgesamt stark begrenzt ist, sodass auch der Ausschluss derjenigen Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Monats vor Studienbeginn eine KVT-I erhielten, nicht zu einer relevant verzerrten Darstellung hinsichtlich der Versorgungssituation führt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Eine Behandlungsdauer von 4 Wochen in der RCT 201 entspricht nach dem Verständnis von Idorsia dem Versorgungsalltag in Deutschland. 4. Es gab keine Hinweise auf durch die Behandlung hervorgerufene Nebenwirkungen wie Rebound-Schlafstörungen oder ein Entzugssyndrom (Dauvilliers et al., 2020). Somit sind die vom IQWiG vorgebrachten Einwände behandelt. Als Konsequenz erfüllt die randomisierte kontrollierte klinische Studie 201 die Mindestanforderungen an eine geeignete Evidenz, um für die Nutzenbewertung nach 35 a SGB V berücksichtigt zu werden. Insbesondere kann die RCT 201 bewertungsrelevante Aussagen zur Wirkung und Sicherheit von Daridorexant in der regulär empfohlenen 50-mg-Dosierung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Zolpidem 10 mg im bewertungsrelevanten Zeitraum (4 Wochen) liefern. Diese vorliegende bestverfügbare, geeignete randomisierte klinische Studie 201 darf als Bestverfügbare Evidenz im Verfahren nicht ignoriert werden.	Die Studie 201 wird für die Bewertung herangezogen. Die doppelblinde Behandlungsdauer in der Studie erfolgte über 30 Tage (zuvor Screeningphase von 14-28 Tagen), mit einer anschließenden Nachbeobachtung von ebenfalls 30 Tagen.
III. Aktuelle Information als Nachtrag zum Dossier: Vorläufiger ATC-Code für Daridorexant Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology hat Idorsia mitgeteilt, dass auf der letzten Sitzung der Internationalen Arbeitsgruppe für die Methodik der Arzneimittelstatistik der WHO im Oktober 2022 beschlossen wurde, einen neuen ATC-Code für Daridorexant in der neuen ATC-Stufe 4 N05CJ (Orexinrezeptor-Antagonisten) einzuführen, der auch Suvorexant und Lemborexant umfassen soll. Das WHO-Kollaborationszentrum hat den ATC-Code vorgeschlagen: N05CJ03 Daridorexant. Der ATC-Code für Daridorexant wurde als vorläufiger Code bereits veröffentlicht	Der ATC-Code N05CJ03 wird für die maschinenlesbare Fassung des Beschlusses berücksichtigt.

Stellungnehmerin: Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/). Dort sind alle neuen ATC-Codes, DDDs und Änderungen aufgeführt. Der vorläufige ATC-Code für Daridorexant wird auch in der nächsten Ausgabe der WHO Drug Information veröffentlicht werden (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2022).	
Ergänzung zum Dossier Daridorexant Chronische Insomnische Störung (Behandlungsdauer bis 28 Tage) Ergänzend zum vorgelegten Dossier für die Nutzenbewertung legt Idorsia zur Veranschaulichung der Behandlungseffekte über den Zeitverlauf Time Plots (Mittelwerte der Actual Values) für die Effektivität sowie für die Sicherheit von Daridorexant vor (für Details siehe Anhang 4-G2). Diese lagen bereits zum Zeitpunkt der Dossiererstellung vor, wurden jedoch aufgrund eines Missverständnisses nicht eingefügt. Idorsia bittet, dieses Versehen in aller Form zu entschuldigen.	Das Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG umfasst die Bewertung der Studie 201 unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier und der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Ergänzungen zu dieser Studie.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmerin: 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)
Zu Teil I: Nutzenbewertung		
S. I.8, Zeile 17 bis Zeile 19	Anmerkung: Mit der Begründung, dass die RCT 201 aus seiner Sicht nicht für die vorläufige Nutzenbewertung geeignet ist, wird der Evidenztransfer für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre seitens IQWiG nicht anerkannt. Vorgeschlagene Änderung: Wie oben unter I. dargelegt, ist die RCT 201 für die Nutzenbewertung anzuerkennen, und infolgedessen auch der Evidenztransfer für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre. Mit der Studie 201 liegt eine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Daridorexant mit Zolpidem vor, die die deutsche Versorgungspraxis adäquat darstellt. Diese ist als Bestverfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung von Daridorexant im angegebenen Anwendungsgebiet „Chronische Insomnische Störung (Behandlung 28 Tage)“ heranzuziehen und zu bewerten. Laut Allgemeinen Methoden des IQWiG (derzeit gültige Version 6.1 vom 24.01.2022, Abschnitt 1.3.1, S. 6, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022)) ist für eine Nutzenbewertung die Bestverfügbare Evidenz heranzuziehen.	Der vorgelegte Evidenztransfer auf Basis einer placebokontrollierten Studie wird für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, da davon ausgegangen wird, dass zwar Unsicherheiten bzgl. des Ausschlusses der Patienten über 65 Jahre bestehen, jedoch die Studie 201 die Zielpopulation des AWGs insgesamt hinreichend abbildet.

Stellungnehmerin: 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)
	Wie in Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.2, S. 91 dargelegt (i) ist die Wirkungsweise von Daridorexant, die auf das Orexin-System abzielt, in allen Altersgruppen identisch, (ii) sind die Symptome, die eine Chronische Insomnische Störung definieren, in allen Altersgruppen gleich und (iii) sind die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Erkrankten unterschiedlichen Alters konsistent. Somit liegen die 3 wesentlichen Kriterien für einen Evidenztransfer gemäß „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency (EMA), 2018) und Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2022) vor. Das Entwicklungsprogramm von Daridorexant folgte einem strengen Ansatz gemäß ICH-Thema E 7 Studien zur Unterstützung besonderer Bevölkerungsgruppen: Geriatrie (European Medicines Agency (EMA), 1994). Insbesondere wurden im Daridorexant-Studienprogramm bei Erwachsenen jeglichen Alters dieselben Dosen verwendet, wie im ICH-Thema E 7 Studien zur Unterstützung besonderer Bevölkerungsgruppen empfohlen. Daher kann der Zusatznutzen von Daridorexant bei Erwachsenen ≥ 65 Jahre mit Chronisch Insomnischer Störung mit der Evidenz der randomisierten kontrollierten klinischen Studie 301 (Evidenztransfer; Fietze et al. (2022)), die für diesen Zweck auch geeignet ist, begründet werden, zumal seitens der EMA keine Einschränkung hinsichtlich des Alters gilt: Die europäische Zulassung umfasst alle Erwachsenen mit Chronischer	Der vorgelegte Evidenztransfer auf Basis einer placebokontrollierten Studie wird für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, da davon ausgegangen wird, dass zwar Unsicherheiten bzgl. des Ausschlusses der Patienten über 65 Jahre bestehen, jedoch die Studie 201 die Zielpopulation des AWGs insgesamt hinreichend abbildet. Es wird davon ausgegangen, dass zwar Unsicherheiten bzgl. des Ausschlusses der Patienten über 65 Jahre bestehen, jedoch die Studie 201 die Zielpopulation des AWGs insgesamt hinreichend abbildet.

Stellungnehmerin: 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)
	Insomnischer Störung. Folglich ist die Evidenz für Erwachsene < 65 Jahre mit Chronischer Insomnischer Störung aus der Studie 201 ebenfalls auf Erwachsene ≥ 65 Jahre mit einer Chronischen Insomnischen Störung übertragbar. Unter Berücksichtigung der vorgelegten positiven Ergebnisse randomisierter kontrollierter klinischer Studien, des auf diesen Ergebnissen basierenden Evidenztransfers, sowie des mit der Zulassung durch die Europäische Kommission von der EMA bestätigten positiven Nutzen-Risiko-Profiles ohne altersbezogene Einschränkung bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung gilt in der Gesamtschau der Zusatznutzen für Daridorexant vollumfänglich auch für Erwachsene ≥ 65 Jahre mit einer Chronischen Insomnischen Störung.	
Seite I.11, Zeile 5 bis Zeile 8	Anmerkung: Das IQWiG erkennt die für die Fragestellung A2 benannte Patientenpopulation und die gewählte Vergleichstherapie nicht an, weil diese aus seiner Sicht nicht der Festlegung des G-BA entsprechen. Vorgeschlagene Änderung: Der G-BA hat in seiner Niederschrift 2021-B-281 zu Daridorexant Chronische Insomnische Störung (Behandlungszeitraum bis 28 Tage) festgestellt, dass die KVT-I nicht für alle Patienten in Frage kommt und nicht flächendeckend in hinreichendem Maße verfügbar ist, und dies	

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)
	eingedenk der Tatsache, dass die KVT-I gemäß S3-Leitlinie die erste Therapieoption bei Insomnie darstellt (Riemann et al., 2017). Dem stimmt Idorsia grundsätzlich zu. Allerdings wird eine ausschließlich medikamentöse zVT der Situation der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung in Deutschland nicht gerecht. Hierzu hat Idorsia Daten von Heidbreder et al. (2022) vorgelegt. Diese zeigen, dass ein substanzieller Anteil von Personen, die angeben, unter einer von einer ärztlichen Fachperson diagnostizierten chronischen Insomnie zu leiden, niemals mit verschreibungspflichtigen Medikamenten behandelt worden sind und diese ärztlicherseits auch nicht angeboten bekommen haben. In seiner zusammenfassenden Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Nummer 32 Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019) hat der G-BA festgehalten: „Gegen eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung von Schlafstörungen mit Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa spricht grundsätzlich das Abhängigkeitsrisiko und das Risiko der Medikalisierung. Dieses Risiko spiegelt sich auch in den Angaben zur Dauer der Anwendung in den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel wider“. Die Fragestellung A2 ermöglicht eine Antwort für diese Problematik, denn sie berücksichtigt zum einen, dass die Mehrheit der Erwachsenen mit	Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine medikamentöse Kurzzeittherapie mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten, gefolgt von Best-Supportive-Care, bestimmt. Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist ausschließlich die Anwendung von Daridorexant über einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen. Insgesamt kommt der G-BA zu dem Ergebnis, für Daridorexant zur Behandlung Erwachsener mit Schlaflosigkeit, die auf eine kognitive Verhaltenstherapie nicht angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet oder nicht durchführbar ist, eine medikamentöse Kurzzeittherapie mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non

Stellungnehmerin: 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)
	Chronischer Insomnischer Störung seitens der ärztlichen Fachpersonen keine medikamentöse Therapie angeboten bekommt und zum anderen, dass die KVT-I im deutschen Versorgungskontext nur bei ca. 11 % persönlich oder in der Gruppe durchgeführt werden kann, bzw. digital (ca. 16.000 Freischaltcodes bei ICD-10-GM F51.0 in 2 Jahren) (Marschall et al., 2017, Grobe et al., 2019, GKV-Spitzenverband (GKV-SV), 2022). Die Fragestellung A2 ist somit von höchster Relevanz im Rahmen der aktuellen Fragestellung. Die seitens Idorsia zu Fragestellung A2 vorgelegte Evidenz (Metaanalyse der beiden randomisierten kontrollierten klinischen Studien 201 und 301) beantwortet wichtige Fragen für den deutschen Versorgungsalltag und ist vollumfänglich zu berücksichtigen.	Benzodiazepinrezeptor-Agonisten, gefolgt von BSC, als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen. In der Studie 301 wurde Daridorexant mit Placebo verglichen. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
Zu Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie		
Seite II.8, Zeile 24 bis Zeile 26	Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass sich unter Berücksichtigung weiterer Diagnosecodes (F51.8, F51.9 oder G47.0) deutlich mehr Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung ergeben können. Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmerin: 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)
	Die angeführten Diagnosecodes F51.8, F51.9 oder G47.0 entsprechen nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung. Gemäß aktueller Fassung des ICD-10-GM 2023 (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2023b) wird in der ICD F51.0 „Nichtorganische Insomnie“ zudem die <u>ICD G47.0 „Ein- und Durchschlafstörungen - Hyposomnie - Insomnie“</u> explizit ausgeschlossen, da diese Insomnien organischer Ursache umfasst. Die ICD F51.0 wird wie folgt definiert: „Insomnie ist ein Zustandsbild mit einer ungenügenden Dauer und Qualität des Schlafes, das über einen beträchtlichen Zeitraum besteht und Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen und frühmorgendliches Erwachen einschließt. Insomnie ist ein häufiges Symptom vieler psychischer und somatischer Störungen und soll daher nur zusätzlich klassifiziert werden, wenn sie das klinische Bild beherrscht. Exkl.: Insomnie (organisch) (G47.0)“ Der zur Berechnung der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet in Modul 3A, Abschnitt 3.2.4, Seite 50, Schritt 1: Berechnung der Behandlungsprävalenz - verwendete ICD-10-GM-Code „F51.0 - nichtorganische Insomnie“ beschreibt in der verfügbaren ICD-10-GM-Klassifikation somit bestmöglich eine Chronische Insomnischer Störung und	Unsicherheiten zur den Patientenzahlen entstehen durch die Auswahl der Definitionskriterien, die der pharmazeutische Unternehmer für Insomnie anhand der ICD-10-Kodierung (F51.0) vornimmt. Einerseits ist diese Definition nicht auf die gemäß Zulassung für den Einsatz von Daridorexant notwendige seit drei Monaten bestehende Insomnie beschränkt. Unter Berücksichtigung weiterer Diagnosecodes können sich andererseits mehr Patientinnen und Patienten ergeben. Des Weiteren bezieht sich die Auswertung des pharmazeutischen Unternehmers auf Abrechnungsdaten von Erwerbspersonen, was zu Unsicherheit bei Übertragung auf die Allgemeinbevölkerung führt, sowie für die untere Grenze der Angabe zu den Patientenzahlen zu Unterschätzung durch Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung. Die obere Grenze ist darüber hinaus

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)
	ist als Bestverfügbare Evidenz bei der Berechnung der Patientenpopulation heranzuziehen. Im Falle der vom IQWiG genannten Kodierungen F51.8 (sonstige nichtorganische Schlafstörungen) und F51.9 (Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet) handelt es sich um unspezifische Schlafstörungen, die nicht dem Anwendungsgebiet von Daridorexant entsprechen, welches - wie in Modul 3A dargelegt - gemäß DSM-5, der Klassifikation der Schlafkrankheiten sowie ICD-11 klar und eindeutig definiert ist. Die ausschließliche Versorgungsrelevanz der F51.0 für Erwachsene mit nicht-organischer Insomnie wird auch im Zusammenhang mit der <i>dauerhaft</i> aufgenommene Digitalen Gesundheitsapplikation somnio seitens BfArM, Zentralinstitut der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, GKV-Spitzenverband sowie Gemeinsamer Schiedsstelle nach §134 Absatz 3 SGB V bestätigt (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2023a, Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (Zi), 2023, GKV-Spitzenverband (GKV-SV), 2022). Somit bestätigt sich die im Dossier auf Basis Bestverfügbarer Evidenz kalkulierte Anzahl der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung.	aufgrund der Auswahl der medikamentösen Therapie, anhand der die Patientinnen und Patienten identifiziert wurden, unsicher. Insgesamt ist bei der unteren Grenze der Patientenzahlen von einer Unterschätzung auszugehen, während die obere Grenze unsicher ist.

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)
Seite II.8, Zeile 27 bis Zeile 29 sowie Seite II.8, Zeile 34 bis Seite II.9, Zeile 2 mit Seite II.9, Zeile 5 bis Zeile 7	Anmerkung: Das IQWiG bemerkt, dass sich die Anteilswerte bei der Berechnung der Anzahl der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung ausschließlich auf Erwerbspersonen beziehen, und der pU diese auf die Allgemeinbevölkerung angewendet hat, was zu Unsicherheit bei der Bestimmung der Zielpopulation führe. Vorgeschlagene Änderung: Die Berechnungsschritte gemäß Modul 3A (Abschnitt 3.2.4) werden in Tabelle 1 dargestellt. Hierbei wird die Untergrenze anhand der Bestverfügbaren Evidenz berechnet. Die erwerbstätige Bevölkerung mit AU aufgrund einer Diagnose F51.0 und die Hochrechnung auf die nicht-erwerbstätige Bevölkerung werden getrennt dargestellt. Es ist davon auszugehen, dass für die Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung aufgrund F51.0 eine besondere Schwere der Chronischen Insomnischen Störung im Sinne einer beträchtlichen bzw. gravierenden (sinnverwandtes Wort, https://de.wiktionary.org/wiki/) Einschränkung der Tagesaktivität (im Sinne des Daytime Functioning) durch die Erkrankung vorliegt. Und überhaupt, eine ärztliche Diagnose, insbesondere eine F-Diagnose, behält man lebenslang. In der Gesamtschau ist die dargestellte Untergrenze als stichhaltig und valide anzusehen.	Des Weiteren bezieht sich die Auswertung des pharmazeutischen Unternehmers auf Abrechnungsdaten von Erwerbspersonen, was zu Unsicherheit bei Übertragung auf die Allgemeinbevölkerung führt, sowie für die untere Grenze der Angabe zu den Patientenzahlen zu Unterschätzung durch Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung. Die obere Grenze ist darüber hinaus aufgrund der Auswahl der medikamentösen Therapie, anhand der die Patientinnen und Patienten identifiziert wurden, unsicher. Insgesamt ist bei der unteren Grenze der Patientenzahlen von einer Unterschätzung auszugehen, während die obere Grenze unsicher ist.

Stellungnehmerin: 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)												
	Tabelle 1: Anteil der erwerbstätigen erwachsenen Bevölkerung mit AU und Hochrechnung auf die nicht-erwerbstätige Bevölkerung gemäß Modul 3A (Abschnitt 3.2.4): Ergänzung des Teilberechnungsschrittes im Dossier zur Klarstellung <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Ca. 42 Mio. erwerbstätige Personen (Deutschland)</th><th>27.434.451 nicht- erwerbstätige Personen (Deutschland)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,012 % AU-Diagnose</td><td>5.040</td><td>3.292</td></tr> <tr> <td>22,1 % Untergrenze Medikamente</td><td>1.114</td><td>727</td></tr> <tr> <td>Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung mit AU</td><td>1.114</td><td>727</td></tr> </tbody> </table> Quelle: Eigene Darstellung nach (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2023, Grobe et al., 2019, Marschall et al., 2017) AU: Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung		Ca. 42 Mio. erwerbstätige Personen (Deutschland)	27.434.451 nicht- erwerbstätige Personen (Deutschland)	0,012 % AU-Diagnose	5.040	3.292	22,1 % Untergrenze Medikamente	1.114	727	Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung mit AU	1.114	727	
	Ca. 42 Mio. erwerbstätige Personen (Deutschland)	27.434.451 nicht- erwerbstätige Personen (Deutschland)												
0,012 % AU-Diagnose	5.040	3.292												
22,1 % Untergrenze Medikamente	1.114	727												
Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung mit AU	1.114	727												

Stellungnehmerin: 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)
	Die Gesamtpopulation beträgt, wie in Modul 3A, Tabelle 3-19 dargestellt, 1.896 bis 79.079 Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung, die eine 4-wöchige B/Z-Therapie erhalten.	
Seite II.15 Tabelle 3	Anmerkung: Tabelle 3 listet die „Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr“ auf. Die Kosten für die KVT-I werden dort nicht explizit aufgeführt, obwohl deren Wichtigkeit zuvor so stark betont wurde und diese auch gemäß Schiedsspruch für die DiGA somnio (Gemeinsame Schiedsstelle nach §134 Absatz 3 SGB V) vorliegen. Vorgeschlagene Änderung: Die Kosten der KVT-I sind zu ergänzen. Wie in Modul 3A (Abschnitt 3.3.3, Tabelle 3-23) des eingereichten Dossiers dargestellt, betragen die Kosten wie folgt: KVT-I Einzeltherapie: Der Einzelsitzungspreis beträgt für die GKV 100,55 € bei 2,3-fachem Satz (Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK), 2020).	Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine medikamentöse Kurzzeittherapie mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten, gefolgt von Best-Supportive-Care, bestimmt. 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, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Stellungnehmerin: 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)
	KVT-I Gruppentherapie: Die KVT-I ist eine kurzzeitige Psychotherapie mit 6 Sitzungen (Riemann et al., 2017) à 50 Minuten (Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK), 2020). Daraus berechnen sich 300 Minuten Psychotherapie pro behandelter Person und Jahr. Gemäß dem somnio-Schiedsspruch liegen die Kosten bei 178,00 € pro behandelter Person und Jahr (Gemeinsame Schiedsstelle nach §134 Absatz 3 SGB V). somnio: Die Ausgaben pro Verordnung à 90 Tage betragen für die GKV 225,00 € (Festpreis, Gemeinsame Schiedsstelle nach §134 Absatz 3 SGB V).	

Literaturverzeichnis

1. BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE (BFARM). 2023a. *DiGA-Verzeichnis - somnio* [Online]. Available: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/508> [Accessed 08.03.2023].
2. BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE (BFARM). 2023b. *ICD-10-GM Version 2023. Kapitel V. Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99). Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren (F50-F59)* [Online]. Available: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2023/block-f50-f59.htm> [Accessed 08.03.2023].
3. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ (BMJ). 2022. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 5 Zusatznutzen* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_5.html [Accessed 08.03.2023].
4. BUNDESPSYCHOTHERAPEUTENKAMMER (BPTK). 2020. *Gebührenordnung für Psychotherapeut*innen (GOP) – Auszug aus der GOÄ (Übersicht Stand April 2020: ohne Gewähr)* [Online]. Available: https://www.bptk.de/wp-content/uploads/2020/04/GOP-Infotabelle_Stand-2020.pdf [Accessed 08.03.2023].
5. DAUVILLIERS, Y., ZAMMIT, G., FIETZE, I., MAYLEBEN, D., SEBOEK KINTER, D., PAIN, S. & HEDNER, J. 2020. Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder. *Annals of Neurology*, 87, 347-356.
6. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 1994. *ICH Topic E 7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Step 5. NOTE FOR GUIDANCE ON STUDIES IN SUPPORT OF SPECIAL POPULATIONS: GERIATRICS (CPMP/ICH/379/95)* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf [Accessed 08.03.2023].
7. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2011. *Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia. 17 February 2011 EMA/CHMP/16274/2009 previously (EMA/16274/2009) Rev. 1 Committee for medicinal products for human use (CHMP)* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-medicinal-products-treatment-insomnia-revision-1_en.pdf [Accessed 08.03.2023].
8. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2018. *Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. Final. 7 October 2018. EMA/189724/2018* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf [Accessed 08.03.2023].
9. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2022. *QUVIVIQ (Daridorexant): EPAR Product Information (EN) Annex I-III (englischsprachige Version, 2022)* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quviviq-epar-product-information_en.pdf [Accessed 08.03.2023].
10. FIETZE, I., BASSETTI, C. L. A., MAYLEBEN, D. W., PAIN, S., SEBOEK KINTER, D. & MCCALL, W. V. 2022. Efficacy and Safety of Daridorexant in Older and Younger Adults with Insomnia Disorder: A Secondary Analysis of a Randomised Placebo-Controlled Trial. *Drugs & Aging*, 39, 795-810.
11. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2019. *Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Nummer 32 Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa. Stand: 13. September 2019* [Online]. Available:

https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5869/2019-07-04_AM-RL-III_Nr32_Hypnotika_ZD.pdf [Accessed 08.03.2023].

12. GKV-SPITZENVERBAND (GKV-SV). 2022. *Bericht des GKV-Spitzenverbandes über die Inanspruchnahme und Entwicklung der Versorgung mit digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGA-Bericht) gemäß § 33a Absatz 6 SGB V. Berichtszeitraum: 01.09.2020–30.09.2022* [Online]. Available: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/telematik/digitales/2022_DiGA_Bericht_BMG.pdf [Accessed 08.03.2023].
13. GROBE, T. G., STEINMANN, S. & GERR, J. 2019. *Gesundheitsreport 2019. Schlafstörungen. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse – Band 17* [Online]. Available: <https://www.barmer.de/resource/blob/1024158/be5371374ee8e7463bb077cb6567b843/barmer-gesundheitsreport-2019-data.pdf> [Accessed 08.03.2023].
14. HEIDBREder, A., KUNZ, D., YOUNG, P., BENES, H., CHALET, F.-X., VAILLANT, C., KASKEL, P., FIETZE, I. & SCHÖBEL, C. 2022. *Real-world data on persons self-reporting an insomnia diagnosis by a physician in Germany: Results of a pre-planned subgroup analysis of the EU National Health and Wellness Survey (NHWS)* [Online]. 21. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung (DKVF): GermanMedical Science GMS Publishing House. Available: <https://www.egms.de/static/de/meetings/dkvf2022/22dkvf263.shtml> [Accessed 08.03.2023].
15. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). 2022. *Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022* [Online]. Available: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf> [Accessed 08.03.2023].
16. MARSCHALL, J., HILDEBRANDT, S., SYDOW, H., NOLTING, H.-D., BURGART, E. & WOKÖCK, T. 2017. *Gesundheitsreport 2017. Analyse der Arbeitsunfähigkeitsdaten. Update: Schlafstörungen. Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 16)* [Online]. Available: <https://www.dak.de/dak/download/gesundheitsreport-2017-2108948.pdf> [Accessed].
17. RIEMANN, D., BAUM, E., COHRS, S., CRÖNLEIN, T., HAJAK, G., HERTENSTEIN, E., KLOSE, P., LANGHORST, J., MAYER, G., NISSEN, C., POLLMÄCHER, T., RABSTEIN, S., SCHLARB, A., SITTER, H., WEES, H. G., WETTER, T. & SPIEGELHALDER, K. 2017. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie*, 21, 2-44.
18. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2023. *Pressemitteilung Nr. 063 vom 16. Februar 2023. Erwerbstätige mit Arbeitsort in Deutschland, 4. Quartal 2022* [Online]. Available: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2023/02/PD23_063_13321.html [Accessed 08.03.2023].
19. WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY 2022. ATC CODE FOR DARIDOREXANT.
20. ZENTRALINSTITUT FÜR DIE KASSENÄRZTLICHE VERSORGUNG IN DER BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND (ZI). 2023. *SOMNIO* [Online]. Available: <https://www.kvapp radar.de/appdetails/somnio> [Accessed 08.03.2023].

5.2 Stellungnahme Eisai GmbH

Datum	27.02.2023
Stellungnahme zu	Daridorexant/QUVIVIQ® Verfahrensnummer: 2022-11-15-D-891
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)
<u>Einleitung</u> 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. Bei QUVIVIQ™ handelt es sich ebenfalls um einen dualen Orexin-Rezeptor-Antagonisten. (Idorsia 2022a) Das Anwendungsgebiet von QUVIVIQ™ 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.“ (Idorsia 2022b) 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. <u>Stellungnahme</u> In Teil II Kapitel 1.3 des IQWiG Berichtes Nr. 1512 stellt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die von dem Hersteller Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH vorgenommene Ableitung der Zielpopulation für Daridorexant dar und bewertet diese Vorgehensweise. Nach den Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers ergibt sich eine	Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten (ca. 1 900 – 79 000 Patientinnen und Patienten) handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-123) zugrunde gelegt.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Spanne von 1.896 bis 79.079 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. (IQWiG 2023) Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die für die Behandlung mit Daridorexant infrage kommen, wird wie folgt durch das IQWiG kommentiert: „Die Angabe des pU zur unteren Grenze der Patientenzahl ist unterschätzt und die zur oberen Grenze der Patientenzahl ist unsicher.“ (IQWiG 2023) Der Kommentar ist insoweit nicht nachvollziehbar, da das IQWiG nicht explizit ausführt, in welchem konkreten Ausmaß die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleitete Unter- und Obergrenze der Zielpopulation von den nach Ansicht des IQWiG zu erwarteten Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation abweichen. 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.	Unsicherheiten entstehen durch die Auswahl der Definitionskriterien, die der pharmazeutische Unternehmer für Insomnie anhand der ICD-10-Kodierung (F51.0) vornimmt. Einerseits ist diese Definition nicht auf die gemäß Zulassung für den Einsatz von Daridorexant notwendige seit drei Monaten bestehende Insomnie beschränkt. Unter Berücksichtigung weiterer Diagnosecodes können sich andererseits mehr Patientinnen und Patienten ergeben. Des Weiteren bezieht sich die Auswertung des pharmazeutischen Unternehmers auf Abrechnungsdaten von Erwerbspersonen, was zu Unsicherheit bei Übertragung auf die Allgemeinbevölkerung führt, sowie für die untere Grenze der Angabe zu den Patientenzahlen zu Unterschätzung durch Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung. Die obere Grenze ist darüber hinaus aufgrund der Auswahl der medikamentösen Therapie, anhand der die Patientinnen und Patienten identifiziert wurden, unsicher. Insgesamt ist bei der unteren Grenze der Patientenzahlen von einer Unterschätzung auszugehen, während die obere Grenze unsicher ist.

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 (2022a). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Daridorexant (QUVIVIQ®). Chronische Insomnische Störung (Behandlung 28 Tage). Modul 4 A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6256/2022_11_14_Modul4A_Daridorexant.pdf. Abgerufen am 27.02.2023.

Idorsia (2022b). Fachinformation QUVIVIQ 25 mg/50 mg Filmtabletten. Stand Mai 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. Abgerufen am 27.02.2023.

IQWiG (2023). Daridorexant (Insomnie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1512. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6258/2022-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Daridorexant_D-891.pdf. Abgerufen am 27.02.2023.

5.3 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	02.03.2023
Stellungnahme zu	Daridorexant/Quviviq®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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. Das IQWiG merkt in Abschnitt I.13 an, dass die vom pU vorgelegte Studie 201 für die Nutzenbewertung nicht geeignet sei. Dies sei insbesondere dadurch begründet, dass keine Informationen zur erfolgten Vorbehandlung mit einer kognitiven Verhaltenstherapie (Cognitive behavioral therapy, CBT) oder zur Nichteignung für eine CBT vorliegen. Auch wenn die Aussagekraft der Studie 201 aufgrund ihrer Mängel durch fehlende Informationen beeinträchtigt ist, sollte die Studie 201 dennoch für die Nutzenbewertung Berücksichtigung finden. Infolgedessen sollte auch der vom pU durchgeführte Evidenztransfer aus der Studie 301 für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre für die Nutzenbewertung als relevant erachtet werden.	Die Studie kann für die Bewertung herangezogen werden, da der Fokus der Nutzenbewertung auf der Ebene der medikamentösen Therapie liegt und die Unsicherheit für die Durchführbarkeit der KVT-I für beide Studienarme besteht. Im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren wurde zudem vorgetragen, dass die Verfügbarkeit einer KVT-I insgesamt stark begrenzt ist, sodass auch der Ausschluss derjenigen Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Monats vor Studienbeginn eine KVT-I erhielten, nicht zu einer relevant verzerrten Darstellung hinsichtlich der Versorgungssituation führt. Der vorgelegte Evidenztransfer auf Basis einer placebokontrollierten Studie wird für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, da davon ausgegangen wird, dass zwar Unsicherheiten bzgl. des Ausschlusses der Patienten über 65 Jahre bestehen, jedoch die Studie 201 die Zielpopulation des AWGs insgesamt hinreichend abbildet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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 Prof. H. Frohnhofen - Universitätsklinikum Düsseldorf

Datum	06.03.2023
Stellungnahme zu	Daridorexant
Stellungnahme von	<i>Idorsia</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. H. Frohnhofen - Universitätsklinikum Düsseldorf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Insomnie ist die häufigste Schlafstörung. Als chronische Insomnie –deren Prävalenz in den westlichen Industrieländern mit ca. 5-6% angegeben wird - werden Probleme beim Ein- und/oder Durchschlafen, Früherwachen, nicht erholsamer Nachtschlaf und belastende Symptome am Tage in Verbindung mit Symptomen am Tage bezeichnet, wenn diese wenigstens drei Monate andauern [1, 4]. Eine chronische Insomnie ist keine harmlose Erkrankung. Sie senkt die Lebensqualität, prädisponiert zu depressiven Episoden mit Verdopplung des Risikos, und ist im langfristigen Verlauf mit kognitiven Einschränkungen assoziiert [2]. Neuere Studien konnten zeigen, dass eine chronische Insomnie verschiedene Phänotypen zeigt. Dabei erwies sich die Insomnie mit kurzer Gesamtschlafzeit als die Form mit erheblichen insbesondere kognitiven Einschränkungen [3]. Die Erstlinienbehandlung der chronischen Insomnie ist die kognitive Verhaltenstherapie bei Insomnie (KVT-I) [4]. Diese Behandlung ist wirksam, verbessert insbesondere das Einschlafvermögen, normalisiert aber den Schlaf nicht und zeigt die geringsten Effekte auf die Gesamtschlafzeit. Daher ist und wird auch künftig eine zusätzliche pharmakologische Behandlung der chronischen Insomnie erforderlich sein. Zur pharmakologischen Behandlung werden einerseits klassische Hypnotika wie Benzodiazepine oder die sog. Z-Substanzen eingesetzt. Beide Präparatengruppen sind für die Behandlung einer Insomnie zugelassen, dürfen aber nur für vier Wochen (Fachinformation) verordnet werden. Daher ist hier die Dunkelziffer hinsichtlich einer Langzeitverordnung hoch [4].	In der Gesamtschau der vorliegenden Literatur liegt die beste Evidenz hinsichtlich eines patientenrelevanten Nutzens für die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) vor und stellt die in der Regel vorzuziehende Therapie im Anwendungsgebiet dar. Sowohl die S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM, derzeit in Überarbeitung) als auch die European Guideline nennen als erste Behandlungsoption die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I). Gemäß S3 Leitlinie kann eine medikamentöse Therapie angeboten werden, wenn die KVT-I nicht hinreichend effektiv war oder nicht durchführbar ist. Aus der dargestellten Evidenz wird deutlich, dass unter den medikamentösen Therapien Benzodiazepine und Non-Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten zu den am besten untersuchten Wirkstoffklassen für dieses Anwendungsgebiet gehören. Die Aussagen zu den beschriebenen Effekten beziehen sich aber vorwiegend auf eine kurzzeitige Anwendung. Unter einer Kurzzeittherapie wird

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zudem sind diese Präparate bei Vorliegen einer Schlafapnoe kontraindiziert. Eine Schlafapnoe zeigt bei Erwachsenen eine mit dem Alter ansteigende Prävalenz zur erreicht in der Gruppe der über 65-Jährigen Werte von bis zu 25% [5]. Weiterhin werden Antidepressive mit sedierender Komponente zur Behandlung einer Insomnie eingesetzt. Die Zulassung ist an das Vorliegen einer depressiven Episode gebunden. Als neue Präparatgruppe sind die Orexinantagonisten als Hypnotika verfügbar. In Deutschland wurde das Präparat Daridorexant zugelassen. Daridorexant erwies sich als wirksam, auch bezüglich Gesamtschlafzeit und nächtlicher Wachzeit [6], ein Bereich, der von einer Verhaltenstherapie (KVT-I) weniger gut gebessert wird [7]. Zudem konnte für Daridorexant in einer retrospektiven Analyse die Sicherheit der Anwendung bei älteren Menschen gezeigt werden [8]. Diese Beobachtung bestätigt sich im klinischen Alltag. Ein weiterer Vorteil dieser neuen Substanz ist die Möglichkeit der Verordnung bei vorliegender Schlafapnoe – die Fachinformation enthält keinen Hinweis auf eine Kontraindikation – und die Dauer der Behandlung kann über eine für eine chronische Insomnie längeren Zeitraum erfolgen als lediglich vier Wochen. Insgesamt stellt das Wirkprinzip der Orexinantagonisten eine Bereicherung in der Therapie der chronischen Insomnie dar, da Daridorexant eine relevante und nicht nur signifikante Wirkung hat, die Probleme der kurzen Gesamtschlafzeit und der nächtlichen Wachzeit angeht [6] und sich hier von der Verhaltenstherapie (KVT-I) im Wirkspektrum unterscheidet [7], und auch bei der häufigen Komorbidität Schlafapnoe verordnet werden darf [9]. Damit zeigt Daridorexant einen erheblichen Zusatznutzen bei der Versorgung von erwachsenen Patienten mit chronischer Insomnie.	eine Behandlungsdauer von bis zu 4 Wochen verstanden, dabei ist die jeweilige zugelassene Anwendungsdauer der Arzneimittel zu beachten. Es liegen zudem Studien im Anwendungsgebiet zu sedierenden Antidepressiva vor, die Patienten mit Schlafstörungen untersuchen, ohne dass der Zusammenhang zu einer depressiven Erkrankung vorliegt. Diese Arzneimittel sind für die alleinige Behandlung der Schlafstörung nicht zugelassen und sind deshalb im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist ausschließlich die Anwendung von Daridorexant über einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen. Insgesamt liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen Daridorexant und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der Zusatznutzen für Daridorexant ist daher nicht belegt.

Stellungnehmer: Prof. H. Frohnhofen - Universitätsklinikum Düsseldorf

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. H. Frohnhofen - Universitätsklinikum Düsseldorf

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: Daridorexant verbessert die nächtliche Wachzeit und die Gesamtschlafzeit [6]. Gerade eine kurze Gesamtschlafzeit ist kritisch zu sehen, da sie mit kognitiven Problemen assoziiert ist [3]. Eine kognitive Verhaltenstherapie bei Insomnie (KVT-I) wirkt überwiegend auf die Schlaflatenz und weniger auf die Gesamtschlafzeit [7]. Die Stärke des Effektes der KVT-I ist im Vergleich zur Wirksamkeit einer kognitiven Verhaltenstherapie bei anderen Störungen wie Angst oder Panik eher schwach bis moderat [7]. Zudem ist eine KVT-I nicht weit verfügbar und gerade für ältere Patienten mit funktionellen Einschränkungen nur partiell anwendbar [7]. Die Dauer der Behandlung einer chronischen Insomnie überschreitet zudem den Zeitraum, für den Benzodiazepine oder Z-Substanzen zugelassen sind [4]. Vorgeschlagene Änderung: Aufgrund des Wirkungsspektrums von Daridorexant auf Gesamtschlafzeit und nächtliche Wachzeit sowie einer Zulassung für mehr als vier Wochen unterscheidet sich Daridorexant von den Benzodiazepinen und Z-Substanzen.	Eine KVT war während der Studie nicht zulässig. Da für Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen eine Insomnie-spezifische KVT (KVT-I) als Behandlungsstandard anzusehen ist und abhängig von deren Effektivität und Durchführbarkeit eine medikamentöse Therapie angeboten wird, müssen für die Bewertung des Zusatznutzens Unsicherheiten angenommen werden, da unklar ist, welche Auswirkungen eine KVT-I auf die Ergebnisse zur medikamentösen Therapie hätte. Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist ausschließlich die Anwendung von Daridorexant über einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen.

Stellungnehmer: Prof. H. Frohnhofen - Universitätsklinikum Düsseldorf

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)
	Anmerkung: Beim Vorliegen einer Schlafapnoe ist die Verordnung von Benzodiazepinen oder Z-Substanzen kontraindiziert [Fachinformation]. Daridorexant erwies sich bei Patienten mit mittelschwerer Schlafapnoe als sicher [9]. Da eine Schlafapnoe im Erwachsenenalter häufig ist [5], sind Benzodiazepine oder Z-Substanzen bei diesen Patienten nicht verordnungsfähig. Vorgeschlagene Änderung: Gerade für die Gruppe der Erwachsenen mit Schlafapnoe und chronischer Insomnie (COMISA) ist Daridorexant aktuell die einzige pharmakologische Behandlungsmöglichkeit einer chronischen Insomnie.	Das zu bewertende 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; Anwendung bis zu 4 Wochen. Für eine separate Bewertung von Erwachsenen mit Schlafapnoe und chronischer Insomnie liegen keine Daten vor.

Literaturverzeichnis

1. Ohayon, M. Epidemiology of Insomnia. *Sleep Medicine Reviews* 2002; 6: 97-111
2. Vgontzas, A. et al. Chronic Insomnia and Activity of the Stress system. *J Psychosom Med* 1998; 45: 21-31
3. Vgontzas, A. et al. Insomnia with objective short sleep duration. *Sleep Med Rev* 2013; 17: 241-254
4. Riemann, D. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017; 26: 675-700
5. Heinzer et al. Prevalence of sleep disordered breathing in the general population. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 310-318
6. Dauvilliers et al. DAridorexant, a new dual orexin receptor antagonist to treat insomnia disorder. *Ann Neurol* 2020; 87: 347-356
7. Harvey et al. Cognitive behavior therapy for primary insomnia. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 237-262
8. Fietze et al. Efficacy and Safety of Daridorexant in older and younger adults. *Drugs Aging* 2022; 39: 795-810
9. Boof et al. Effect of the new dual orexin receptor antagonist daridorexant on nighttime respiratory function. *Sleep* 2021; 44

5.5 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Datum	<< 09.März.2023 >>
Stellungnahme zu	<< Daridorexant, Quviviq >>
Stellungnahme von	<< <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daridorexant ist das erste Hypnotikum zur Behandlung einer chronischen Insomnie auf Basis eines dualen Orexin Antagonismus. Die DGN hat eine Leitlinie zur Behandlung von „Insomnien bei neurologischen Erkrankungen“ erstellt und war an der Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen: Insomnie bei Erwachsenen“ beteiligt. In beiden Leitlinien wird die Behandlung der Insomnie/n mit kognitiver Verhaltenstherapie (KVT-I) empfohlen, eine medikamentöse Behandlung kann angeboten werden, wenn die KVT-I nicht effektiv oder nicht verfügbar ist. Benzodiazepinrezeptoragonisten werden zur Behandlung über 3-4 Wochen empfohlen (Empfehlungsstärke A). Die Langzeitbehandlung wird auf Grund von Nebenwirkungen nicht empfohlen. Aus Sicht der DGN werden nach erfolgter Diagnostik meist Teile einer KVT-I wie Einhaltung schlafhygienischer Regeln, Stimuluskontrolle und ggf. Schlafrestriktion empfohlen. Die Patienten helfen sich meist selbst mit einem oder mehreren Phytotherapeutika bevor Benzodiazepinrezeptoragonisten eingesetzt werden. Bei chronischen Insomnien, die oft nach chronischem Verlauf von oft 20 Jahren diagnostiziert werden erfolgt eine erste medikamentöse Therapie trotz niedriger Empfehlungsstufe C oft mit Antihistaminika, sedierenden Antidepressiva oder niederpotenten Antipsychotika. Benzodiazepinrezeptoragonisten werden oft erst nach deren Versagen eingesetzt, häufig über die empfohlene Dauer von 3-4 Wochen.	In der Gesamtschau der vorliegenden Literatur liegt die beste Evidenz hinsichtlich eines patientenrelevanten Nutzens für die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) vor und stellt die in der Regel vorzuziehende Therapie im Anwendungsgebiet dar. Sowohl die S3 Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM, derzeit in Überarbeitung) als auch die European Guideline nennen als erste Behandlungsoption die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I). Gemäß S3 Leitlinie kann eine medikamentöse Therapie angeboten werden, wenn die KVT-I nicht hinreichend effektiv war oder nicht durchführbar ist. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen eine KVT-I als Behandlungsstandard anzusehen ist und abhängig von deren Effektivität und Durchführbarkeit eine medikamentöse Therapie angeboten wird. Aus den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ging hervor, dass nur ca. 11 % der betroffenen Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer KVT-I behandelt werden. Insgesamt kommt der G-BA zu dem Ergebnis, für Daridorexant zur Behandlung Erwachsener mit Schlaflosigkeit, die auf eine kognitive Verhaltenstherapie nicht angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet oder nicht durchführbar ist, eine medikamentöse Kurzzeittherapie mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten, gefolgt von BSC, als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.

Stellungnehmer: DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gesundheitsreport der DAK von 2017 (1) zeigt, dass 35% der Befragten 3x/Woche oder häufiger unter Ein- und Durchschlafstörungen leiden, 9,4% unter einer Tagesbeeinträchtigung, d.h. die Kriterien des DSM-V für eine chronische Insomnie erfüllen. 15,4% waren in den letzten 12 Monaten wegen der Schlafstörungen in ärztlicher Behandlung. 9,2% nahmen in den letzten 3 Monaten ärztlich verschriebene oder frei verkäufliche Hypnotika. Die Mehrzahl der deutschen Insomniepatienten erhalten keine spezifische verhaltenstherapeutische oder medikamentöse Therapie.	Den Patientenzahlen im Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-123) zugrunde gelegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie

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: Die Studiendaten der Firma Idorsia (2) belegen in einer 4-wöchigen Studie die Überlegenheit von Daridorexant 50mg gegenüber Zolpidem 10 mg und Placebo. In der Zulassungsstudie RCT-301 waren 24% der Patienten älter als 65 Jahre. Die Studienergebnisse bei Insomnie Patienten > 65 Jahren zeigten vergleichbare Ergebnisse wie in der Vergleichsstudie mit Zolpidem. Laut EMA ist bei älteren Patienten (> 65 Jahre) ist auf Grund der Pharmakokinetik keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten über 75 Jahren liegen begrenzte Daten vor. Wegen der allgemeinen Sturzgefahr bei älteren Personen sollte Daridorexant in dieser Population mit Vorsicht angewendet werden, obwohl in klinischen Studien keine Zunahme der Sturzhäufigkeit unter Daridorexant im Vergleich zu Placebo beobachtet worden ist. Die Daten der beiden Zulassungsstudie belegen, dass Daridorexant über einen Zeitraum von 28 Tagen effektiv ist. Die Wirksamkeit der 1 und 3-monatigen Studien zeigen vergleichbare Ergebnisse, so dass die Langzeitdaten – obwohl sie nicht als RCT erhoben wurden – zulassen Daridorexant als langfristig wirksames Hypnotikum das Zolpidem überlegen ist, anzuerkennen.	Bewertungsrelevant ist die Studie 201. Es wird davon ausgegangen, dass zwar Unsicherheiten bzgl. des Ausschlusses der Patienten über 65 Jahre bestehen, jedoch die Studie 201 die Zielpopulation des AWGs insgesamt hinreichend abbildet. Für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist ausschließlich die Anwendung von Daridorexant über einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen. Insgesamt liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen Daridorexant und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie

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)
	Vorgeschlagene Änderung: Insgesamt ist Daridorexant auf Grund seines pharmakologischen Profils, seiner kurz- und langfristigen Effektivität zur Behandlung der Insomnie und geringen Nebenwirkungen ein z.Z. bisherigen Hypnotika überlegenes Medikament.	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. <https://www.dak.de/dak/bundesthemen/muedes-deutschland-schlafstoerungen-steigen-deutlich-an-2108960.html#>
2. Dauvilliers et al. Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder. Ann Neurol 2020;87:347-356

5.6 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

Datum	<< 03. März 2023 >>
Stellungnahme zu	<< Daridorexant/Quviviq®>>
Stellungnahme von	<< Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGPPN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Überrascht hat die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG zum Daridorexant (Quviviq®) vom 8. Februar 2023 [1] zur Kenntnis genommen. Das IQWiG stellt fest, dass für Daridorexant kein Zusatznutzen belegt wurde. Die DGPPN vertritt die Auffassung, dass diese Bewertung auf der Basis von zwei, aus formalen Gründen nicht umfassend bewerteten Studien, wesentliche Aspekte zur Bewertung des klinischen Nutzens von Daridorexant nicht erfasst und dies zum Schaden vor allem chronisch schlafgestörter Patienten:innen in Deutschland. Die DGPPN sieht ihre Aufgabe nicht in der Widerlegung einzelner Argumentationspunkte des IQWiG auf Basis seiner formell gesteuerten Kriterienliste. Vielmehr möchte die DGPPN auf Grundlage der zur Begutachtung eingereichten zwei Studien [2, 3], weiteren publizierten Daten zu Daridorexant sowie den Erfahrungen in der Anwendung seit der Markteinführung von Quviviq® im Oktober 2022 auf die Leistungsmerkmale dieses Medikaments für die Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen in Form einer Insomnie in Deutschland hinweisen. Dies begründet sich im Wesentlichen wie folgt dargestellt. • Daridorexant ist das erste in Deutschland verfügbare, schlaffördernde Medikament, welches den Schlaf über das orexinerge System beeinflusst [4, 5]. Damit stünde nicht nur ein grundsätzlich neuer Wirkmechanismus	Die Angaben zum Wirkmechanismus werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
klinisch zur Verfügung, sondern auch einer, der nicht über unspezifisch sedierende Mechanismen Schlaf induziert, direkt in zentralnervöse Regelkreise eingreift, die für die Wach-Regulation bedeutsam sind, und damit potentiell ursächlich einer Insomnie entgegenwirken [6-8]. • Die Substanz verspricht daher einen mehr kausal angreifenden Wirkeffekt als bisher verfügbare Schlafmittel und eine der normalen Physiologie nahe sowie eine nachhaltigere Wirkung, und diese auch nach Absetzen der Substanz. Genau dies zeigte sich den klinischen Studien, wo – im Gegensatz zu üblichen Schlafmitteln – ○ die Schlafstadienstruktur unter Daridorexant einem normalen Schlaf entspricht ○ und der Schlaf auch nach 3 Monaten [9, 10], ebenso wie nach 1 Jahr [11], erheblich besser als vor Behandlungsbeginn bleibt, weshalb Orexinantagonisten sich aus Sicht internationaler Schlafexperten zur Langzeitbehandlung anbieten [6, 12]. • Entsprechend des spezifischen Wirkmechanismus findet sich bei Daridorexant ein gegenüber üblichen Hypnotika günstigeres Verträglichkeitsprofil. Die für GABA-erge oder antihistaminerge Schlafmittel bekannten unerwünschten Störungen wie Muskelrelaxation mit der Gefahr nächtlicher Stürze, Hemmung der nächtlichen Atmungsfunktion [13, 14], Veränderungen im Elektrokardiogramm [15], Einschränkung der morgendlichen Fahrtüchtigkeit [16], Toleranz- , Abhängigkeitsentwicklung oder Missbrauchspotential [17] oder ein Rebound mit Verschlechterung des Schlafes unter den Ausgangswert nach dem Absetzen [9, 11] wurden nicht	Für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
beobachtet. Gerade ältere Patienten:innen profitierten in Studien von diesem Verträglichkeitsprofil [3, 18]. • Die risikoarme Kombination mit Antidepressiva [19] oder Alkohol [20] 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. • 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 [2, 3, 9]. 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 [21, 22]. • Es überzeugt uns Kliniker jedoch mehr, dass ○ die für Patienten:innen hochrelevante, subjektive Gesamtschlafdauer sich im Vergleich zu Baseline um 1 Stunde verlängerte [2, 9],	Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist ausschließlich die Anwendung von Daridorexant über einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen. Im Schlaftagebuch wurden über jeweils einen morgendlichen und abendlichen Fragebogen Parameter zur Schlafquantität (Wachphasen nach Schlafbeginn,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
○ sich eine überlegene schlaffördernde Wirkung im explorativen Vergleich zu dem in Deutschland als Goldstandard geltenden Hypnotikum Zolpidem bei besserer Verträglichkeit zeigte [2, 9] ○ und die Studiendauer der Doppelblindphase von 3 Monaten einen Langzeiteffekt der Substanz mit einem sich über den Zeitverlauf stetig bessernden Schlaf aufwies [2, 9]. • 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 Alleinstellungsmerkmal für Daridorexant und blieb in einer 12-Monate dauernden, explorativen Folgestudie erhalten, sowie auch die Verträglichkeit über diese Zeit stabil blieb [11]. • Als weiter 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 [23]. Alle erfassten Gruppenitems Tagesschläfrigkeit, Stimmung sowie Aufmerksamkeit und Kognition verbesserten sich signifikant [2, 9]. 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.	Einschlaflatenz und Gesamtschlafdauer) erfasst. Da unklar ist, inwiefern diese Schlafparameter einen Rückschluss auf die Schlafqualität zulassen, werden diese Endpunkte nur ergänzend für die Bewertung herangezogen. Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist ausschließlich die Anwendung von Daridorexant über einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen. Die Studienteilnehmenden erhielten ein Schlaftagebuch (SDQ), welches sie während der Screeningphase und Behandlungsphase ausfüllten (jeweils ein Fragebogen für morgens und abends). Enthalten waren Einschätzungen zur Schlafstörung mittels verschiedener visueller Analogskalen (Schlafqualität, Schlaftiefe, morgendliche Schläfrigkeit, Wachheit am Tag und Tagesaktivität). Aus der patientenberichteten Erhebung ergibt sich eine unmittelbare Patientenrelevanz. In den genannten Endpunkten findet sich – mit Ausnahme der lediglich ergänzend herangezogenen patientenberichteten Gesamtschlafdauer – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Stellungnehmer: DGPPN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Diese Besserung der Tagesfunktion blieb in einer 12-Monate dauernden, explorativen Folgestudie in der Behandlungsphase und nach Absetzen der Medikation erhalten [11]. • In der Gesamtschau remittierten damit der Großteil der im Entwurf der 11. Revision der ICD zukünftig als chronische insomnischer Störung (7A00) aufgeführten Patienten:innen. Diese Diagnose erhalten Patienten:innen, wenn Ein- oder Durchschlafstörungen mit Beeinträchtigungen auch der Tagesbefindlichkeit mehrmals pro Woche über mindestens 3 Monate auftreten. • Diese chronisch erkrankten Patienten:innen werden aktuell in Deutschland ○ 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 [24] und weltweit noch erhebliche Hindernisse in der Anwendung bestehen [25], da	Behandlungsarmen. Da sich der Effekt in der Gesamtschlafdauer nicht in den Endpunkten zur Schlafqualität widerspiegelt, ist die Patientenrelevanz unklar. Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist ausschließlich die Anwendung von Daridorexant über einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
○ 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 klinischer Erfahrung nicht in annähernd notwendigem Umfang verfügbar ist, ○ 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 [24]. 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,	In der Gesamtschau der vorliegenden Literatur liegt die beste Evidenz hinsichtlich eines patientenrelevanten Nutzens für die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) vor und stellt die in der Regel vorzuziehende Therapie im Anwendungsgebiet dar. Sowohl die S3 Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM, derzeit in Überarbeitung) als auch die European Guideline nennen als erste Behandlungsoption die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I). Gemäß S3 Leitlinie kann eine medikamentöse Therapie angeboten werden, wenn die KVT-I nicht hinreichend effektiv war oder nicht durchführbar ist. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen eine KVT-I als Behandlungsstandard anzusehen ist und abhängig von deren Effektivität und Durchführbarkeit eine medikamentöse Therapie angeboten wird. Aus den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ging hervor, dass nur ca. 11 % der betroffenen Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer KVT-I behandelt werden. Insgesamt kommt der G-BA zu dem Ergebnis, für Daridorexant zur Behandlung Erwachsener mit Schlaflosigkeit, die auf eine kognitive Verhaltenstherapie nicht angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet oder nicht durchführbar ist, eine medikamentöse Kurzzeittherapie mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten, gefolgt von BSC, als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.

Stellungnehmer: DGPPN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wie Sedierung, Sturz- und Unfallgefährdung sowie Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential assoziiert sind.	Insgesamt liegen somit keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen Daridorexant und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der Zusatznutzen für Daridorexant ist daher nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: 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. Quviviq. ANHANG I. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. 2022 28 February 2023]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quviviq-epar-product-information_de.pdf.
2. Dauvilliers, Y., et al., *Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist to treat insomnia disorder*. Annals of neurology, 2020. **87**(3): p. 347-356.
3. 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.
4. 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.
5. De Luca, R., et al., *Orexin neurons inhibit sleep to promote arousal*. Nature communications, 2022. **13**(1): p. 4163.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Kunz, D., et al., *Long-Term Safety and Tolerability of Daridorexant in Patients with Insomnia Disorder*. CNS drugs, 2022: p. 1-14.
12. 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.
13. 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. zsaa275.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Zammit, G., et al., *Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist, in elderly subjects with insomnia disorder*. Neurology, 2020. **94**(21): p. e2222-e2232.

19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.

5.7 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V.

Datum	09.03.2023
Stellungnahme zu	Daridorexant
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGSM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme GBA zur Anwendung von Daridorexant zur Behandlung der chronischen Insomnie/chronisch insomnischen Störung Die chronische Insomnie/ chronisch insomnische Störung ist sowohl in der internationalen Klassifikation für Schlafstörungen (2014) wie auch im DSM-5 definiert als Ein- und/ oder Durchschlafstörung oder frühmorgendliches Erwachen, die bzw. das für eine Dauer von mindestens drei Monaten auftritt. Definitionsgemäß müssen diese den Schlaf betreffenden Symptome mit einer negativen Konsequenz am Tag einhergehen, um die Diagnosekriterien zu erfüllen, beispielweise durch das Auftreten von Energielosigkeit, Konzentrationsstörungen, Erschöpfung oder Ähnlichem. In Deutschland sind ca. 6.000.000 Menschen von einer Insomnie betroffen, was auch die sozio-ökonomische Relevanz und die Notwendigkeit einer adäquaten Behandlung widerspiegelt. Die Insomnie stellt darüber hinaus auch einen wesentlichen Faktor für Folgeerkrankungen (psychiatrisch und somatisch) dar, was die Notwendigkeit einer adäquaten Versorgung dieser Patient:innengruppe nochmals unterstreicht. Sowohl in nationalen als auch internationalen Behandlungs-Leitlinien wird die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I, CBT-I) als Mittel der ersten Wahl in der Behandlung der chronischen Insomnie/ chronisch insomnischen Störung empfohlen. Eine medikamentöse Behandlung wird dann empfohlen, wenn entweder ein Nichtansprechen auf die KVT-I vorliegt, eine fehlende	Anwendungsgebiet des Beschlusses: 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; Anwendung bis zu 4 Wochen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verfügbarkeit der KVT-I, oder eine fehlende Bereitschaft des/der Betroffenen für die Durchführung der KVT-I besteht. Die Versorgungsrealität in Deutschland zeigt, dass ein Großteil von einer chronischen insomnischen Störung betroffenen Menschen unversorgt ist. Der Bedarf weiterer Therapieoptionen mit einem für die Patient:innen abschätzbaren Risiko somit groß ist. Hierbei ist davon auszugehen, dass ein wachsender Anteil der Patienten:innen auch von den zunehmend verschriebenen digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGA) zur Therapie der Insomnie profitieren wird. Obschon das Nichtansprechen bei der KVT-I gering ist, kann allerdings davon ausgegangen werden, dass wahrscheinlich zumindest bei 30% der von einer Insomnie Betroffenen eine medikamentöse Therapie notwendig ist. Die derzeit diesbezüglich eingesetzten Präparate sind vor allen Dingen Benzodiazepine und Benzodiazepinrezeptoragonisten (wie z.B. Zolpidem). Daridorexant stellt bei der Behandlung der chronischen Insomnie als dualer Orexinrezeptor-Antagonist ein neues Präparat dar, das in den Studien in Bezug auf die Nebenwirkungen eine gute Verträglichkeit, auch im Vergleich zu Zolpidem, aufweist. Nicht ganz irrelevant jedoch erscheint, dass sich gerade auf dem Insomnie Schweregrad Index (ISI) nach 30 Tagen keine signifikante Differenz zwischen 50 mg Daridorexant und 10 mg Zolpidem zeigt. Im Vergleich zur optimierten Versorgung (OV) zeigt Daridorexant ein deutlich besseres Therapieoutcome. Jedoch muss an dieser Stelle berücksichtigt werden, dass die OV mit der KVT-I nicht zu vergleichen ist. Zu diskutieren ist	In der Gesamtschau der vorliegenden Literatur liegt die beste Evidenz hinsichtlich eines patientenrelevanten Nutzens für die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) vor und stellt die in der Regel vorzuziehende Therapie im Anwendungsgebiet dar. Sowohl die S3 Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM, derzeit in Überarbeitung) als auch die European Guideline nennen als erste Behandlungsoption die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I). Gemäß S3 Leitlinie kann eine medikamentöse Therapie angeboten werden, wenn die KVT-I nicht hinreichend effektiv war oder nicht durchführbar ist. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen eine KVT-I als Behandlungsstandard anzusehen ist und abhängig von deren Effektivität und Durchführbarkeit eine medikamentöse Therapie angeboten wird. Aus den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ging hervor, dass nur ca. 11 % der betroffenen Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer KVT-I behandelt werden. Insgesamt kommt der G-BA zu dem Ergebnis, für Daridorexant zur Behandlung Erwachsener mit Schlaflosigkeit, die auf eine kognitive Verhaltenstherapie nicht angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet oder nicht durchführbar ist, eine medikamentöse Kurzzeittherapie mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten, gefolgt von BSC, als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden Studie 201 vor, in der Daridorexant mit Zolpidem über eine

Stellungnehmer: DGSM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tatsächlich, inwieweit die OV nicht eher als Plazebo-Äquivalent anstelle einer vermeintlich regulären Intervention zur Therapie der chronischen Insomnie zu sehen ist. Generell ist bei der Behandlung der Insomnie mit Medikamenten anzumerken, dass die Behandlungsdauer auch mit Daridorexant so kurz wie möglich sein sollte und in regelmäßigen Abständen neu beurteilt werden sollte, da insbesondere für die langfristige Einnahme der Substanz wissenschaftliche Daten fehlen, die eine dauerhafte Effektivität das Fehlen eines Abhängigkeitsrisikos zweifelsfrei belegen. Prof. Dr. rer. physiol. Thomas Penzel Vorsitzender der DGSM	Behandlungsdauer von 4 Wochen bei Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen verglichen wurde. Insgesamt liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen Daridorexant und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der Zusatznutzen für Daridorexant ist daher nicht belegt. Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist ausschließlich die Anwendung von Daridorexant über einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen.

Stellungnehmer: DGSM

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

5.8 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	7. März 2023
Stellungnahme zu	Daridorexant (Insomnie), Nr. 1512, A22-123, Version 1.0, Stand: 08.02.2023
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Arzneimittel</u> Mit Daridorexant steht ein weiterer Wirkstoff zur Behandlung von Schlafstörungen zur Verfügung. Es ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Insomnie, deren Symptome seit mindestens drei Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Daridorexant ist ein dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist, der sowohl auf Orexin-1- als auch auf Orexin-2-Rezeptoren und mit gleicher Potenz auf beide wirkt. Die Orexin-Neuropeptide (Orexin A und Orexin B) wirken auf die Orexin-Rezeptoren und fördern die Wachheit. Daridorexant antagonisiert die Aktivierung der Orexin-Rezeptoren durch die Orexin-Neuropeptide, verringert somit die Wachheit und erleichtert das Einschlafen, ohne das Verhältnis der Schlafphasen zu verändern (wie mittels elektroenzephalographischer Aufzeichnung bei Nagetieren oder Polysomnographie bei Patientinnen und Patienten mit Insomnie untersucht) (1).	Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 12. Mai 2023): 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; Anwendung bis zu 4 Wochen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
IQWiG Dossier- bewertung S. I.5–I.6; S. I.10–I.11	<u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u> Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daridorexant <table><tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th></tr><tr><td>Erwachsene mit Schlaflosigkeit – charakterisiert durch Symptome, die seit mindestens drei Monaten anhalten –, die auf eine CBT nicht angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist oder bei denen diese nicht durchführbar ist^{b,c,d}</td><td>medikamentöse Kurzzeittherapie mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten, gefolgt von BSC^f</td></tr><tr><td colspan="2">a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</td></tr><tr><td colspan="2">b. Gemäß Fachinformation zu Daridorexant handelt es sich um Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit</td></tr></table>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Erwachsene mit Schlaflosigkeit – charakterisiert durch Symptome, die seit mindestens drei Monaten anhalten –, die auf eine CBT nicht angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist oder bei denen diese nicht durchführbar ist ^{b,c,d}	medikamentöse Kurzzeittherapie mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten , gefolgt von BSC ^f	a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.		b. Gemäß Fachinformation zu Daridorexant handelt es sich um Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit		
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a									
Erwachsene mit Schlaflosigkeit – charakterisiert durch Symptome, die seit mindestens drei Monaten anhalten –, die auf eine CBT nicht angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist oder bei denen diese nicht durchführbar ist ^{b,c,d}	medikamentöse Kurzzeittherapie mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten , gefolgt von BSC ^f									
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.										
b. Gemäß Fachinformation zu Daridorexant handelt es sich um Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit										

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mindestens drei Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. c. Der G-BA weist darauf hin, dass gemäß der Arzneimittel-Richtlinie vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen ist, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nichtmedikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Gemäß G-BA wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine CBT (kognitive Verhaltenstherapie) durchgeführt wurde und die Patientin und/oder der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine CBT nicht durchgeführt werden konnte. Es ist zu dokumentieren, ob eine CBT durchgeführt wurde oder nicht durchgeführt werden konnte. Patientinnen und Patienten, die bereits eine CBT bei Studieneinschluss erhalten, können die CBT weiterhin fortführen. d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet sowohl Patientinnen und Patienten mit als auch Patientinnen und Patienten ohne Begleiterkrankungen umfasst sind. Es wird vorausgesetzt, dass die zu Grunde liegende Erkrankungen/Begleiterkrankung(en) (z. B. Depression) optimal behandelt werden. e. Unter einer Kurzzeittherapie wird eine Behandlungsdauer von bis zu vier Wochen verstanden, dabei ist die jeweilige zugelassene Anwendungsdauer der Arzneimittel zu beachten. f. Als BSC (Best Supportive Care) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.	In der Gesamtschau der vorliegenden Literatur liegt die beste Evidenz hinsichtlich eines patientenrelevanten Nutzens für die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) vor und stellt die in der Regel vorzuziehende Therapie im Anwendungsgebiet dar. Sowohl die S3 Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM, derzeit in Überarbeitung) als auch die European Guideline nennen als erste Behandlungsoption die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I). Gemäß S3 Leitlinie kann eine medikamentöse Therapie angeboten werden, wenn die KVT-I nicht hinreichend effektiv war oder nicht durchführbar ist. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen eine KVT-I als Behandlungsstandard anzusehen ist und abhängig von deren Effektivität und Durchführbarkeit eine medikamentöse Therapie angeboten wird. Aus den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ging hervor, dass nur ca. 11 % der betroffenen Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer KVT-I behandelt werden. Insgesamt kommt der G-BA zu dem Ergebnis, für Daridorexant zur Behandlung Erwachsener mit Schlaflosigkeit, die auf eine kognitive Verhaltenstherapie nicht angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet oder nicht durchführbar ist, eine medikamentöse

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 58	Bewertung der AkdÄ Die Gültigkeit der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Insomnie bei Erwachsenen“ (2) ist zwar zum 31.12.2022 abgelaufen und derzeit in Überarbeitung, spiegelt aber weiterhin den aktuellen Therapiestandard wider. Die Empfehlungen dieser Leitlinie und die maßgeblichen europäischen und US-amerikanischen Leitlinien (3;4) sehen vor, dass vor einer medikamentösen Behandlung einer Insomnie nicht-medikamentöse Maßnahmen durchgeführt werden. Hierzu zählen vorrangig (Empfehlung Klasse A) eine Behandlungsstrategie nach den Konzepten einer kognitiven Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I), die unter anderem Psychoedukation und die Aufklärung und Einübung von Maßnahmen der Schlafhygiene beinhaltet. Nur wenn diese Maßnahmen erfolglos waren (oder nicht durchführbar sind), kann eine vorübergehende (bis vier Wochen) medikamentöse Behandlung eingeleitet werden (Empfehlung Klasse A). Kurzwirksame Benzodiazepine (u. a. Temazepam, Triazolam, Alprazolam, Clonazepam, Lorazepam) oder Nicht-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten (Zolpidem, Zopiclon, Eszopiclon und Zaleplon) sind hierfür geeignete Wirkstoffe (5). Der pharmazeutische Unternehmer (pU) wählte als medikamentösen Vergleich eine vierwöchige Therapie mit Zolpidem. Die vorgegebene ZVT des G-BA entspricht somit dem derzeit anerkannten Standard. Der pU teilt die Fragestellung des G-BA in 2 Fragestellungen auf (A1 und A2), wobei A1 der des G-BA entspricht und A2 für Patientinnen und Patienten gelten soll, „die grundsätzlich keine Arzneimittel verordnet bekommen“.	Kurzzeittherapie mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten, gefolgt von BSC, als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen. Wie oben beschrieben wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen eine KVT-I als Behandlungsstandard anzusehen ist und abhängig von deren Effektivität und Durchführbarkeit eine medikamentöse Therapie angeboten wird. In der Studie 201 liegen

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 123	Die Fragestellung A2 des pU ist nicht nachvollziehbar. Im Modul 4A des pU (S. 58) heißt es dazu: „Die Fragestellung A2 bezieht sich auf Erwachsene mit chronischer insomnischer Störung, die grundsätzlich keine Arzneimittel verordnet bekommen. In diesem Fall ist davon auszugehen, dass Erwachsene mit chronischer insomnischer Störung durch die Behandelnden eine optimierte nicht-medikamentöse Behandlung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit erhalten, einschließlich Maßnahmen der Schlafhygiene und/oder der KVT-I.“ 1. Für Patientinnen und Patienten, die „grundsätzlich keine Arzneimittel verordnet bekommen“, stellt sich die Frage eines Zusatznutzens gegenüber einer optimierten nicht-medikamentösen Behandlung nicht, da diese Patientinnen und Patienten per definitionem „grundsätzlich keine Arzneimittel verordnet bekommen“. 2. Dass die Patientinnen und Patienten in Studie 301 eine „optimierte nicht-medikamentöse Behandlung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit erhalten, einschließlich Maßnahmen der Schlafhygiene und/oder der KVT-I“ erhalten haben, geht nicht eindeutig aus dem Protokoll hervor bzw. wird gar nicht dokumentiert. Bei Studie 201 waren Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die in den vier Wochen zuvor KVT-I erhalten hatten. In Modul 4A des pU (S. 123) heißt es zur KVT-I lediglich: „Maßnahmen zur Schlafhygiene wurden entsprechend der lokalen Praxis durchgeführt; eine CBT(kognitive Verhaltenstherapie)-I war während der Studiendauer nicht verfügbar.“ Weitere Auskünfte darüber, ob z. B. früher (> 4 Wochen vor Studienbeginn) eine KVT-I durchgeführt/angeboten wurde oder nicht möglich/nicht erfolgreich war, bietet der pU nicht. Auch über die lokal	jedoch keine Informationen dazu vor, ob bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Vorbehandlung mit einer KVT-I erfolgt ist, oder ob eine KVT-I ggf. nicht durchführbar war. Zudem wurden Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Monats vor Studienbeginn eine KVT-I erhielten, von der Studie ausgeschlossen. Aus diesem Grund müssen für die Bewertung des Zusatznutzens Unsicherheiten angenommen werden, da unklar ist, welche Auswirkungen eine KVT-I auf die Ergebnisse zur medikamentösen Therapie hätte. Die Studie kann dennoch für die Bewertung herangezogen werden, da der Fokus der Nutzenbewertung auf der Ebene der medikamentösen Therapie liegt und die Unsicherheit für die Durchführbarkeit der KVT-I für beide Studienarme besteht. Der vorgelegte Evidenztransfer auf Basis einer placebokontrollierten Studie wird für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, da davon ausgegangen wird, dass zwar Unsicherheiten bzgl. des Ausschlusses der Patienten über 65 Jahre bestehen, jedoch die Studie 201 die Zielpopulation des AWGs insgesamt hinreichend abbildet.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 123	tatsächlich durchgeführten „Maßnahmen zur Schlafhygiene“ bietet der pU keine weiteren Informationen (keine Vorgaben für die Zentren; keinerlei Dokumentation der tatsächlichen Durchführung etc.). In der Studie 201 ist somit die ZVT nicht umgesetzt. Bei Studie 301 wird im Protokoll ebenfalls nicht weiter darauf eingegangen, ob bei den Patientinnen und Patienten eine KVT-I durchgeführt/angeboten wurde oder nicht möglich/nicht erfolgreich war. In Modul 4A des pU (S. 123) heißt es hier zur KVT-I lediglich: „Maßnahmen zur Schlafhygiene wurden durchgeführt; eine KVT-I konnte nach Studienbeginn fortgeführt werden, wenn diese bereits vor Einschluss in die Studie eingeleitet worden war.“ Der pU bietet jedoch keine weiteren Informationen über die lokal tatsächlich durchgeführten „Maßnahmen zur Schlafhygiene“, jegliche Dokumentation fehlt. Ob hier eine Behandlung im Sinne von BSC (Best Supportive Care) stattgefunden hat, bleibt unklar. In der Studie 301 ist die ZVT ebenfalls nicht umgesetzt. Die vom IQWiG geäußerte Kritik, dass die Vorbedingung für den Einsatz von Zolpidem – eine erfolglose (oder nicht durchführbare) kognitive Verhaltenstherapie – nicht beachtet wurde, ist somit formal zutreffend. Eine vorhergehende nicht-medikamentöse Behandlung (bzw. die Dokumentation, dass diese nicht durchführbar war) war keine Vorbedingung zur Teilnahme an den vom pU vorgelegten Studien 201 und 301. Hierdurch ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse stark beeinträchtigt. Eine konsequente Vorbehandlung mit kognitiver Verhaltenstherapie hätte zu einer anderen Studienpopulation von Patientinnen und Patienten mit schwer zu behandelnder Insomnie (Non-Response auf kognitive Verhaltenstherapie) geführt. Es ist unsicher, welche Unterschiede	Im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren wurde zudem vorgetragen, dass die Verfügbarkeit einer KVT-I insgesamt stark begrenzt ist, sodass auch der Ausschluss derjenigen Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Monats vor Studienbeginn eine KVT-I erhielten, nicht zu einer relevant verzerrten Darstellung hinsichtlich der Versorgungssituation führt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zwischen Daridorexant und der ZVT in einer solchen therapieresistenten Studienpopulation nachweisbar gewesen wären. Das Studiendesign bildet aber durchaus die Behandlungsrealität ab, da trotz anderweitigem Therapiestandard und Leitlinien-Empfehlungen ein relevanter Teil der Patientinnen und Patienten mit Insomnie ohne vorhergehende nicht-medikamentöse Behandlung eine Arzneimitteltherapie erhält. Es ist fraglich, ob die Schlussfolgerung des IQWiG, aufgrund dieses Mangels die Studie 201 gar nicht zu berücksichtigen, angemessen ist, oder ob die Studienergebnisse nicht doch gewisse Rückschlüsse auf einen möglichen Zusatznutzen von Daridorexant auch in einer leitliniengerecht behandelten Patientenpopulation zulassen. Ein solcher Rückschluss wäre selbstverständlich mit Unsicherheit behaftet. Ergänzend ist aus klinischer Sicht anzumerken, dass Psychotherapieplätze in Deutschland nur eingeschränkt oder mit mehrmonatigen Wartezeiten verfügbar sind, und dass kognitive Verhaltenstherapie in der Versorgungsrealität nur selten ausschließlich aufgrund der Diagnose Insomnie durchgeführt wird. Es erscheint daher wenig realistisch, dass sich in einem vertretbaren Zeitrahmen ausreichend Patientinnen und Patienten rekrutieren lassen, die an Schlafstörungen leiden, eine KVT-I durchgeführt und von dieser nicht ausreichend profitiert haben. Die Machbarkeit einer Studie mit einem derartigen Design wäre fraglich. Dies gilt auch für das Alternativszenario, nach dem als Teil der Studie zunächst alle Patientinnen und Patienten mit KVT-I zu behandeln wären. Dies würde einen erheblichen Einsatz an personellen Ressourcen erfordern. In einem derartigen Design würde sich möglicherweise ein schwer auflösbarer Zielkonflikt ergeben, nach dem die KVT-I im Rahmen der Studie den	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Probandinnen und Probanden helfen soll, zugleich aber in ausreichender Zahl Non-Responder produzieren soll, die dann an der eigentlichen Studie teilnehmen können. Machbarkeit und Verhältnismäßigkeit sollten bei den Anforderungen an das Studiendesign nicht unberücksichtigt bleiben.	
IQWiG Dossier- bewertung S. I.7–I.8; S. I.12–I.13	<u>Informationsbeschaffung und Studienpool: Studien 201 und 301</u> Bewertung der AkdÄ Der pU legt für die Nutzenbewertung die doppelblinden, randomisierten Parallelgruppenstudien 201 und 301 vor (Studiendaten siehe oben unter „Fragestellung der Dossierbewertung und ZVT“). Studie 201 ist eine randomisierte, placebokontrollierte Dosisfindungsstudie mit vier Dosierungen von Daridorexant (5–50 mg/Tag) und Zolpidem (10 mg/Tag) als Komparator. Dementsprechend ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten im 50-mg-Arm relativ klein (n = 61). Die Studie 301 ist eine reine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit zwei Dosierungen von Daridorexant (25 und 50 mg/Tag). In die Studie 201 wurden Erwachsene im Alter von 18 bis 64 Jahren eingeschlossen, in die Studie 301 auch ältere Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre mit Schlafstörungen entsprechend den Kriterien des DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edition)) mit einem ISI-Wert von mindestens 15. Es wurden sowohl selbst berichtete als auch durch Polysomnografie objektivierte Parameter (z. B. Einschlaf latenz (LPS) ≥ 20 Minuten, Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(WASO) ≥ 30 Minuten) zur Bestätigung einer zumindest moderaten Schlafstörung herangezogen. - Ausschlusskriterien waren u. a. suizidales Verhalten in der Anamnese, Suizidgedanken, instabiler Gesundheitszustand, erhebliche medizinische Störungen (z. B. Depressionen oder Angstzustände), Alkohol- oder Drogenabusus, hoher Koffein- oder Tabak-Konsum, Restless-Legs-Syndrom, Narkolepsie, schlafbezogene Atmungsstörungen, ausgeprägtes Tagesschläfrigkeit. In der Studie 201 wurden zudem Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die innerhalb eines Monats vor Studienbeginn CBT wegen Schlafstörungen erhielten. Auch während der Studie war eine CBT nicht erlaubt. Diese Studienpopulationen, die neben Männern und jungen Patientinnen und Patienten in angemessenem Verhältnis Frauen und alte Patienten einschließt, ist für die Zielgruppe von Daridorexant weitgehend repräsentativ. In der täglichen Praxis bedürfen allerdings auch ältere Patientinnen und Patienten als in Studie 201 und andere, die unter die oben genannten Ausschlusskriterien fallen, einer Therapie. Die Subgruppenanalysen, Geschlecht, Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre in Studie 301), Schwere der Erkrankung (ISI-Wert: < 22; ≥ 22), Ethnie (lateinamerikanisch; nicht-lateinamerikanisch), Hautfarbe (hell; nicht-hell), Herkunftsregion (Europa; nicht-Europa) sind angemessen. Geschlecht, Alter und Schwere der Erkrankung sind von besonderer Bedeutung, um eine unterschiedliche Wirksamkeit und Verträglichkeit auszuschließen. Die Behandlungsdauer betrug vier Wochen in Studie 201 und drei Monate in Studie 301. In der Extensionsphase von Studie 301 wurde die	Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden Studie 201 vor, in der Daridorexant mit Zolpidem über eine Behandlungsdauer von 4 Wochen bei Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen verglichen wurde. Von der Studie waren Patientinnen und Patienten, die psychiatrische Erkrankungen oder neurologische Störungen aufwiesen, sowie Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Monats vor Studienbeginn eine kognitive Verhaltenstherapie (KVT) erhielten, ausgeschlossen. Eine KVT war auch während der Studie nicht zulässig.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlungsdauer auf neun Monate ausgedehnt. Die Behandlungsdauer beider Studien entspricht zunächst den Anforderungen der Guideline der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die kurzfristige Behandlung der Insomnie (6). Bei strikter Auslegung entspricht die vierwöchige Behandlungsdauer mit 10 mg Zolpidem pro Tag nicht dem genannten Therapiestandard, da die Behandlung individuell so kurz wie möglich und nur im Maximalfall vier Wochen dauern soll. Allerdings ist eine derartige individuell flexible Handhabung der Therapiedauer in einer randomisierten und doppelblinden Studie nur mit erhöhtem Aufwand umzusetzen. Ähnliches gilt für die Behandlungsdauer mit der Prüfsubstanz Daridorexant. Die Behandlung soll ebenfalls so kurz wie möglich sein, ist allerdings nicht auf einen festen Zeitraum begrenzt, sondern soll innerhalb von drei Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen daraufhin beurteilt werden, ob eine Weiterverordnung sinnvoll und erforderlich ist. In der Studie 201 war, wie für die ZVT, eine Behandlungsdauer von vier Wochen festgelegt. Auch hier gilt, dass eine individuell flexible Behandlungsdauer in einem randomisierten und doppelblinden Studiendesign schwierig umzusetzen ist. Noch aufwändiger umzusetzen wäre ein Studiendesign, das unter doppelblinden Bedingungen für die Prüfsubstanz einen flexiblen Zeitraum von bis zu drei Monaten und für die ZVT einen flexiblen Zeitraum von bis zu vier Wochen vorsieht. Die Forderung nach einem derartigen Studiendesign ergibt sich aus der entsprechenden Kritik des IQWiG an der Studiendauer (IQWiG Dossierbewertung S. I.14). Eine solche Forderung erscheint aber realitätsfern.	Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist ausschließlich die Anwendung von Daridorexant über einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen. Die Studie 201 wurde für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. I.14	Das IQWiG weist darauf hin, dass zum Therapiestandard auch gehört hätte, gegen Ende der vierwöchigen Dauer die Medikation mit Zolpidem schrittweise auszuschleichen. Diese Kritik ist berechtigt. Die Missachtung des schrittweisen Ausschleichens führt zu einem erhöhten Risiko von Entzugssymptomatik und Rebound-Schlaflosigkeit nach dem Absetzen von Zolpidem (die Prüfsubstanz Daridorexant muss gemäß Fachinformation nicht ausgeschlichen werden). Da die Studie methodisch aber ungeeignet ist, beide Wirkstoffe bezüglich des Risikos für Entzugssymptomatik und Rebound-Schlaflosigkeit zu vergleichen, ist das Fehlen eines Ausschleichens nachrangig. Nur am ersten Tag nach Beendigung der Studienmedikation wurden die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer auf Entzugssymptomatik und Verschlechterung des Schlafs untersucht, was deutlich zu kurz ist, um Entzugssymptomatik und Rebound-Schlaflosigkeit zu beurteilen. Laut Beschreibung des Studiendesigns war zwar eine 30-tägige Nachbeobachtungszeit nach Ende der Studienmedikation vorgesehen, jedoch wird nicht beschrieben, in welcher Weise die Probandinnen und Probanden in diesem Zeitraum untersucht wurden, und es werden keine Daten für diesen Zeitraum berichtet.	Die Hinweise zu den Unsicherheiten hinsichtlich der Anwendung von Prüf- und Vergleichsmedikation werden zur Kenntnis genommen.
IQWiG Dossier- bewertung S. I.14	<u>Evidenztransfer: Studie 301 auf Studie 201</u> Der „Evidenztransfer“ von der Studie 301 auf die Studie 201 für Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren ist hinfällig, weil: 1. sich die Studie 301 für eine Nutzenbewertung grundsätzlich aus denselben Gründen nicht eignet wie die Studie 201 (keine KVT-I) 2. auch die Studie 201 per se nicht geeignet ist.	Der vorgelegte Evidenztransfer auf Basis einer placebokontrollierten Studie wird für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, da davon ausgegangen wird, dass zwar Unsicherheiten bzgl. des Ausschlusses der Patienten über 65 Jahre bestehen, jedoch die Studie 201 die Zielpopulation des AWGs insgesamt hinreichend abbildet.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Endpunkte: Studie 201</u> Nutzen Primärer Endpunkt der vom pU vorgelegten Studie 201 (7) ist die Reduktion der Wachliegezeit ab dem Zeitpunkt des erstmaligen Einschlafens, bezogen auf die beiden Nächte nach Medikationsbeginn im Vergleich zu den beiden Nächten vor Medikationsbeginn, jeweils gemessen in einer Polysomnografie. Darüber hinaus wurden weitere schlafbezogene Endpunkte untersucht, die sich entweder aus den insgesamt sieben im Verlauf der Studie durchgeführten Polysomnografien ableiteten oder aus subjektiven Angaben der Studienpatientinnen und -patienten. Für die Beurteilung der Wirksamkeit einer Behandlung der Insomnie ist es aber unzureichend, nur nächtliche Schlafparameter zu untersuchen. Mindestens so entscheidend für den Therapieerfolg ist die Tagesbefindlichkeit, etwa bezüglich Müdigkeit oder Einschlafneigung. Hierzu wurden einige subjektive Parameter mittels visueller Analogskalen erhoben, allerdings nur als sekundäre Endpunkte. Wie oben ausgeführt ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studie 201 auf eine leitliniengerechte Behandlung unsicher. Am besten schnitt die höchste der vier untersuchten Daridorexant-Dosierungen ab (50 mg zur Nacht), die auch der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation entspricht. Unter dieser Dosierung reduzierte sich der primäre Endpunkt „Reduktion der Wachliegezeit“ um $47,1 \pm 4,2$ Minuten pro Nacht (least squares mean $\pm$ standard error of the mean) vs.	Die Studienteilnehmenden erhielten ein Schlaftagebuch (SDQ), welches sie während der Screeningphase und Behandlungsphase ausfüllten (jeweils ein Fragebogen für morgens und abends). Enthalten waren Einschätzungen zur Schlafstörung mittels verschiedener visueller Analogskalen (Schlafqualität, Schlaftiefe, morgendliche Schläfrigkeit, Wachheit am Tag und Tagesaktivität). Aus der patientenberichteten Erhebung ergibt sich eine unmittelbare Patientenrelevanz. Zudem wurden im Schlaftagebuch über jeweils einen morgendlichen und abendlichen Fragebogen Parameter zur Schlafquantität (Wachphasen nach Schlafbeginn, Einschlaf latenz und Gesamtschlafdauer) erfasst. Da unklar ist, inwiefern diese Schlafparameter einen Rückschluss auf die Schlafqualität zulassen, werden diese Endpunkte nur ergänzend für die Bewertung herangezogen. In den genannten Endpunkten findet sich – mit Ausnahme der lediglich ergänzend herangezogenen patientenberichteten Gesamtschlafdauer – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da sich der Effekt in der Gesamtschlafdauer nicht in den Endpunkten zur Schlafqualität widerspiegelt, ist die Patientenrelevanz unklar.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 37	29,9 ± 4,3 Minuten unter der ZVT mit 10 mg Zolpidem. Eine Reduktion der nächtlichen Wachliegezeit um im Mittel etwas mehr als 17 Minuten im Vergleich zur ZVT kann als mittelmäßig klinisch relevant eingestuft werden. Am Ende der vierwöchigen Studiendauer betrug der mittlere Unterschied zur ZVT noch 11,5 Minuten (48,0 ± 4,1 vs. 36,5 ± 4,4 Minuten). Die Angaben beziehen sich auf die Originalpublikation, die allerdings die Daten zu Daridorexant und Zolpidem nur deskriptiv vergleicht (7). Gemäß dem vom pU vorgelegten Dossier (Modul 4A S. 37) betrug die Reduktion nach vier Wochen 46,97 (Daridorexant-Arm) vs. 37,08 (Zolpidem-Arm) Minuten, was einer Mittelwertdifferenz von 12,1 Minuten mit einem 95 % Konfidenzintervall von 22,4 bis 1,82 (p = 0,0213) entspricht. Bezüglich der Einschlaf latenz (Zeitdauer nach Ausschalten des Lichts bis zum ersten Einschlafen) schnitt die ZVT mit Zolpidem numerisch besser ab (Nächte 1 + 2 nach Medikationsbeginn: Reduktion unter Zolpidem um 44,0 ± 4,7 vs. Reduktion unter 50 mg Daridorexant um 37,2 ± 3,8 Minuten; am Studienende: 45,1 ± 3,3 vs. 35,8 ± 4,3 Minuten; keine Angaben zur statistischen Signifikanz der Unterschiede). Ein Zusatznutzen von Daridorexant auf die Einschlaf latenz lässt sich somit nicht ableiten. Bei den subjektiven Angaben auf visuellen Analogskalen ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen 50 mg Daridorexant und 10 mg Zolpidem zur Nacht hinsichtlich morgendlicher Müdigkeit, Tageswachheit und Leistungsfähigkeit während des Tages (7). Die Lebensqualität der Patienten und Patientinnen wurde nicht untersucht. Ein Zusatznutzen von Daridorexant auf die Tagesbefindlichkeit und Lebensqualität lässt sich somit ebenfalls nicht aus der Studie 201 ableiten. Schaden	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 38	Das Sicherheitsprofil von Daridorexant wurde vom IQWiG nicht beurteilt, da die Studien 201 und 301 vom IQWiG als ungeeignet beurteilt wurden (siehe oben). Nach den Angaben im Dossier des pU (Modul 4A S. 38) war das Sicherheitsprofil von Daridorexant günstig und in verschiedenen Parametern besser als das der ZVT mit Zolpidem. Gemäß den Daten der Studie 201 der Originalpublikation (7) erlitten 34 % der Studienteilnehmer in der 50-mg-Daridorexant-Gruppe und 40 % in der Zolpidem-Gruppe mindestens ein TEAE (treatment-emergent adverse event), ein Studienteilnehmer aus der 50 mg-Daridorexant-Gruppe erlitt ein schwerwiegendes TEAE (keiner aus der Zolpidem-Gruppe). Je ein Teilnehmer aus den beiden Gruppen beendete die Studie vorzeitig aufgrund eines TEAE. Tendenziell vorteilhaft schnitt 50 mg Daridorexant gegenüber Zolpidem bei folgenden TEAE (jeweils keine Angaben zur statistischen Signifikanz der Unterschiede) ab: Benommenheit (0 % der 50-mg-Daridorexant-Gruppe; 6,7 % der Zolpidem-Gruppe), Müdigkeit (0 %; 6,7 %), Übelkeit (1,6 %; 6,7 %), Gangunsicherheit (0 %; 3,3 %). Annähernd gleich häufig in beiden Gruppen waren Müdigkeit (6,6 %; 5,0 %) und Kopfschmerz (8,2 %; 10,0 %). Pruritus war unter Daridorexant numerisch etwas häufiger (3,3 %; 0 %). Die Unterschiede in den TEAE sind gering und spezifische TEAE traten auch in der Zolpidem-Gruppe eher selten auf. Allerdings ist die geringe Patientenzahl mit zu berücksichtigen (Daridorexant 61, Zolpidem 60 Patientinnen und Patienten). In der Literatur wurde (bisher wenige Fälle) von Schlafparalysen, Halluzinationen, Kataplexie-ähnlichen Symptomen, ungewöhnlichem Schlafverhalten (z. B. Schlafwandeln unter Orexin-Rezeptor-Antagonisten)	Für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	berichtet, ebenso von depressiven Symptomen bis hin zu Suizidalität (8). Die Häufigkeit und Schwere dieser unerwünschten Ereignisse (UE) sind für Daridorexant nicht abschließend zu bewerten (Patientenzahl; Studiendauer). Die Konsequenzen der zahlreichen zu beachtenden Wechselwirkungen ist ebenfalls noch nicht beurteilbar. Insgesamt kann das Sicherheitsprofil von Daridorexant auf der Basis der bisher erhobenen Sicherheitsdaten noch nicht abschließend bewertet werden. Als ein möglicherweise entscheidender Vorteil von Daridorexant als Wirkstoff und seiner Klasse der Orexin-Rezeptor-Antagonisten wird ein verringertes oder fehlendes Abhängigkeitspotenzial und ein verringertes oder fehlendes Risiko für Entzugssymptomatik im Vergleich zu Benzodiazepinen und Nicht-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten angenommen. Hierzu ermöglichen die vom pU vorgelegten Studien 201 und 301 allerdings keine Aussage (zu kurze Studiendauer, nur eintägige Nachbeobachtung). Dies könnte potenziell einen erheblichen Zusatznutzen darstellen, dieser muss aber als bisher nicht belegt angesehen werden.	Insgesamt liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen Daridorexant und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der Zusatznutzen für Daridorexant ist daher nicht belegt.
IQWiG Dossier- bewertung S. I.8, I.15– I.16	<u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u> Bewertung des IQWiG Der pU hat für die Nutzenbewertung von Daridorexant im Vergleich zur ZVT keine geeigneten Daten vorgelegt. Bei der Überprüfung des Studienpools seien keine für die Bewertung eines Zusatznutzens relevanten Studien im Vergleich zur ZVT identifiziert worden. Diese Ablehnung einer Beurteilung wird dadurch begründet, dass der pU	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	abweichend von der Festlegung des G-BA zwei Fragestellungen (A1 und A2) definiert, von denen nur die Fragestellung A1 derjenigen des G-BA entspricht. In beiden Studien sei die ZVT nicht angemessen umgesetzt worden (siehe oben). Das IQWiG sieht für Daridorexant daher einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Bewertung der AkdÄ Die vom pU vorgelegte Studie 201 umfasst nur Erwachsene im Alter von 18 bis 64 Jahren. Darüber hinaus wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die innerhalb eines Monats vor Studienbeginn KVT-I erhielten. Ein ergänzender Vergleich der Daridorexant-Medikation mit BSC (bzw. Placebo) war als ZVT nicht vorgesehen, hätte aber zusätzliche Daten zur Sicherheit liefern können. Bei strikter Auslegung der Vorgaben für die ZVT und strikter Orientierung an den geltenden Behandlungsstandards und den gültigen Leitlinien kann der IQWiG-Bewertung, dass ein Zusatznutzen mangels adäquater Studien und damit fehlender Daten nicht belegt ist, zugestimmt werden. Das Design der vorgelegten Studien 201 und 301 erfüllt nicht die Bedingungen der vom G-BA vorgegebenen ZVT, dass nur Patientinnen und Patienten, bei denen eine nicht-medikamentöse Behandlung (nach den Prinzipien der kognitiven Verhaltenstherapie) erfolglos oder nicht durchführbar war, medikamentös behandelt werden sollen. Eine derartig selektierte Patientenpopulation ist nicht ohne weiteres mit der diesbezüglich nicht-selektierten Patientenpopulation, wie sie in den vom pU vorgelegten Studien untersucht wurde, vergleichbar. Es erscheint aber aus bereits oben dargestellten Gründen zweifelhaft, ob die Studie ausschließlich mit Non-Respondern auf eine kognitive Verhaltenstherapie durchführbar	Die Studie 201 kann dennoch für die Bewertung herangezogen werden, da der Fokus der Nutzenbewertung auf der Ebene der medikamentösen Therapie liegt und die Unsicherheit für die Durchführbarkeit der KVT-I für beide Studienarme besteht.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gewesen wäre. Etwas unrealistisch erscheint ferner die Kritik des IQWiG an der Studiendauer, da die aus der IQWiG-Kritik abzuleitende Konsequenz ein nur mit großem Aufwand realisierbares Studiendesign erfordern würde (siehe oben). Aber auch aus der geringfügig stärkeren Reduktion der nächtlichen Wachliegezeit, die im Mittel 17 Minuten (Tag 1 + 2 der Medikation) bzw. 11,5 Minuten (Tag 28) höher war als unter der ZVT, kann kein eindeutig belegter Zusatznutzen abgeleitet werden. Die Verkürzung der Einschlafzeit war hingegen unter der ZVT (zumindest numerisch) stärker. Die klinisch relevanten Parameter zur Tagesbefindlichkeit ergaben keine Unterschiede zwischen Daridorexant und der ZVT. Die Lebensqualität wurde nicht untersucht. Aus der Verträglichkeit ließe sich eventuell ein Zusatznutzen ableiten. Dieser ist aber höchstens als gering einzuschätzen, da sich zu dem potenziell wichtigsten Vorteil von Daridorexant, ein möglicherweise verringertes Risiko von Abhängigkeit oder Entzugssymptomatik im Vergleich zur ZVT, anhand der vorgelegten Daten keine validen Aussagen ableiten lassen. Aus der signifikanten Überlegenheit von Daridorexant gegenüber Zolpidem bei der Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) und bei der subjektiv empfundenen Gesamtschlafdauer (sTST) zusammen mit einem für eine Schlafmedikation günstigen Sicherheitsprofil könnte sich gegebenenfalls ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Daridorexant ableiten lassen. Aber angesichts der dargelegten Mängel der Studien und unter Berücksichtigung aller vorgelegten Daten ist für die AkdÄ zurzeit ein	Aus der Studie 201 liegen Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zum Vergleich von Daridorexant mit Zolpidem vor. Im Bereich der Mortalität und der Nebenwirkungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dies gilt ebenso für die unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte der Morbidität, die mittels Schlaftagebuch erfasst wurden. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Daridorexant in patientenberichteten und polysomnografisch erhobenen Parametern zur Schlafquantität können aufgrund der unklaren Patientenrelevanz und weil sie sich nicht in den Schlafqualitäts-Parametern widerspiegeln, nicht berücksichtigt werden.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzen von Daridorexant gegenüber der ZVT nicht zweifelsfrei belegt.	
	<u>Fazit</u> Die AkdÄ sieht für Daridorexant zur Behandlung von Erwachsenen mit Insomnie, deren Symptome seit mindestens drei Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, einen Zusatznutzen gegenüber der ZVT als nicht belegt an. Der Beschluss sollte zeitlich begrenzt und der pU aufgefordert werden, Studien vorzulegen, die alle relevanten Altersgruppen einschließen und bei ausreichender Studien- und Nachbeobachtungsdauer geeignet sind, einen potenziellen Zusatznutzen von Daridorexant hinsichtlich Schlafqualität, Tagesbefindlichkeit sowie Abhängigkeitspotenzial und Entzugssymptomatik im Vergleich zur ZVT zu prüfen.	Insgesamt liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen Daridorexant und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der Zusatznutzen für Daridorexant ist daher nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH: Fachinformation "Quviviq 25 mg/50 mg Filmtabletten". Stand: Mai 2022.
2. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM): S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“, Update 2016: https://register.awmf.org/assets/guidelines/063-003I_S3_Insomnie-Erwachsene_2018-02-verlaengert.pdf (letzter Zugriff: 24. Februar 2023). AWMF-Register Nr. 063/003. Version 2.0, Stand: Dezember 2017.
3. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD et al.: Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an american academy of sleep medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med 2017; 13: 307-349.
4. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C et al.: European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res 2017; 26: 675-700.
5. Rosenberg RP, Benca R, Doghramji P, Roth T: A 2023 update on managing insomnia in primary care: insights from an expert consensus group. Prim Care Companion CNS Disord 2023; 25.
6. European Medicines Agency (EMA): Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-medicinal-products-treatment-insomnia-revision-1_en.pdf (letzter Zugriff: 24. Februar 2023). London, 17. Februar 2011.
7. Dauvilliers Y, Zammit G, Fietze I et al.: Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist to treat insomnia disorder. Ann Neurol 2020; 87: 347-356.
8. Schlafmittel Daridorexant (Quviviq). arznei-telegramm (a-t) 2023; 54: 1-3.

5.9 Stellungnahme d Prof. Dr. med. Ingo Fietze - Charité – Universitätsmedizin Berlin

Datum	08.März.2023
Stellungnahme zu	Daridorexant
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Ingo Fietze Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum Charité – Universitätsmedizin Berlin Charitéplatz 1 10117 Berlin Vorsitzender der Deutschen Stiftung Schlaf Luisenstr. 55 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Charité

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ausgangslage Die chronisch insomnische Störung ist Prävalent und die Inzidenz zunehmend [1, 2, 3, 4, 5], auch im Alter [6]. Aufgrund der Beeinträchtigung von Schlaf- und Lebensqualität [7] und den Gesundheitsrisiken [8, 9, 10, 11, 12, 13] sowie den Kosten aufgrund von medizinischen Ausgaben, Unfällen und Arbeitsausfällen [14,15,16,17] ist diese chronische Erkrankung zu therapieren. Eine chronische insomnische Störung bessert sich nicht häufig [18] und im Verlauf von 10 Jahren nur bei ca. 6% der Betroffenen [19].	
Nicht-medikamentöse Therapie Eine beginnende Störung oder eine milde Insomnie kann aus heutiger wissenschaftlicher Sicht ggf. gut mit der kognitiven Verhaltenstherapie behandelt werden [4]. Einschränkend ist zu vermerken, dass es kein Standardverfahren dafür gibt inkl. Langzeitstudien [20] und für strukturierte Angebote generell ein Versorgungsdefizit in Deutschland (inkl. fehlender Vergütung, ausgenommen DIGA's). Eine schwere insomnische Störung kann mit einer KVT nicht, bzw. nicht effektiv behandelt werden [21, 22, 23, 24, eigene Erfahrung]. Und in den genannten Studien ist nur der Phenotyp kurze Schlafdauer berücksichtigt. Viele andere wie Dauer der Insomnie, Komorbidität etc. nicht. Die Neurostimulation steht als Therapiemethode noch nicht zur Verfügung.	In der Gesamtschau der vorliegenden Literatur liegt die beste Evidenz hinsichtlich eines patientenrelevanten Nutzens für die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) vor und stellt die in der Regel vorzuziehende Therapie im Anwendungsgebiet dar. Sowohl die S3 Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM, derzeit in Überarbeitung) als auch die European Guideline nennen als erste Behandlungsoption die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I). Gemäß S3 Leitlinie kann eine medikamentöse Therapie angeboten werden, wenn die KVT-I nicht hinreichend effektiv war oder nicht durchführbar ist. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen eine KVT-I als Behandlungsstandard anzusehen ist und abhängig von deren Effektivität und Durchführbarkeit eine medikamentöse Therapie angeboten wird. Aus den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ging hervor, dass nur ca. 11 % der betroffenen Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer KVT-I behandelt werden.

Stellungnehmer: Charité

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Medikamentöse Therapie Seit 30 Jahren stehen in Deutschland einzig, neben den Psychopharmaka, die Benzodiazepin-Agonisten Zolpidem und Zopiclon und seit 2021 auch Eszopiclon (jeweils zunächst für 4 Wochen) als Hypnotika zur Behandlung einer chronischen ausgeprägten 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 und die Langzeiteinnahme dieser Substanzen ist in Diskussion [25]. Die klinische Erfahrung ist ein möglicher Wirkungsverlust, aber auch eine mangelnde Patientencompliance gegenüber der Therapie aufgrund des miserablen Images von Benzos und Z-Hypnotika. Für Ältere wird das Angebot noch bescheidener (Melatonin, Psychopharmaka). Es braucht daher dringend neue Medikamente die sowohl Ein- aber besonders Durchschlaffördernd sind, die objektiv und subjektiv helfen, und die nicht nur den Schlaf verbessern, sondern auch die „daytime functioning“ die Leistungsfähigkeit, die Stimmung und Wachheit am Tage! [7]. Einzig Daridorexant hat diese positiven Effekte in Studien nachgewiesen [26, 27]. Dies hat sich auch in der klinischen Praxis bereits bestätigt. Bei Älteren ist gerade ein durchschlaffördernder Effekt extrem wichtig, da man je älter man wird umso dringender der ausreichende Nachtschlaf [28, 29], um nicht dement zu werden und weil man den REM-Schlaf der zweiten Nachthälfte benötigt, um Herzkreislauf-gesund zu bleiben [30]. Diesen Durchschlaffeffekt hat Daridorexant eindrücklich nachgewiesen [26, 27, 31]. Soziale Absicherung Es kann nicht sein, dies schreibe ich als Leiter einer Schwerpunktambulanz für Insomnier, dass immer mehr Betroffene nach einer Erwerbsminderungsrente	Aus der dargestellten Evidenz wird deutlich, dass unter den medikamentösen Therapien Benzodiazepine und Non-Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten zu den am besten untersuchten Wirkstoffklassen für dieses Anwendungsgebiet gehören. Die Aussagen zu den beschriebenen Effekten beziehen sich aber vorwiegend auf eine kurzzeitige Anwendung. Unter einer Kurzzeittherapie wird eine Behandlungsdauer von bis zu 4 Wochen verstanden, dabei ist die jeweilige zugelassene Anwendungsdauer der Arzneimittel zu beachten. Die Evidenzgrundlage zu Non-Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten und Benzodiazepinen in der Evidenzsynopse ist vergleichbar. Es liegen zudem Studien im Anwendungsgebiet zu sedierenden Antidepressiva vor, die Patienten mit Schlafstörungen untersuchen, ohne dass der Zusammenhang zu einer depressiven Erkrankung vorliegt. Diese Arzneimittel sind für die alleinige Behandlung der Schlafstörung nicht zugelassen und sind deshalb im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Stellungnehmer: Charité

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fragen und depressiv und verzweifelt sind, weil Ihnen nicht geholfen wird (Versorgungsdefizit) oder nicht geholfen werden kann (mangels therapeutischer Möglichkeiten). Prävention Als Vorsitzender der Deutschen Stiftung Schlaf wollen wir den Schlaf in die Schulen bringen und die Prävention stärken und somit dazu beitragen, dass es gar nicht erst zur Ausbildung einer chronischen Insomnie kommt. Doch wenn sie erst einmal präsent und schwer ausgeprägt ist, dann muss sie effektiv behandelbar sein, wie andere chronische Erkrankungen. Verhaltensmaßnahmen, ähnlich wie bei der Diabetes oder Hypertonie-Behandlung können eine medikamentöse Therapie begleiten. Siehe Studie von Morin et al. bei milden bis moderaten Insomnikern [32]. Klinische Praxis Im Ansatz folgen wir einem Behandlungspfad, publiziert bei den Amerikanischen Hausärzten [33]. Dort werden für die medikamentöse Therapie Insomnie-Subtypen berücksichtigt. Im Übrigen haben annähernd 100 Prozent unserer schwer kranken Patienten (ca. 3000 pro Jahr) diverse Verhaltenstherapien (inkl. teurer Maßnahmen) hinter sich. Das schlechte Image der Hypnotika hat u.a. dazu geführt, dass kaum ein chronischer Insomniker primär eine Tablette einnehmen möchte, sondern vieles und alles andere im Vorfeld versucht! Daher dauert es dann auch 10 Jahre, bevor Betroffene sich bei uns melden [19]. Komorbidität Insomnie Patienten mit einer Schlafapnoe, von denen ca. 30 Prozent auch eine chronische Insomnie haben (COMISA) haben eine höhere Mortalität als Betroffene mit „nur“ Schlafapnoe oder „nur“ Insomnie [34]. Hier wird auch eine	Die Anmerkungen zu sozialer Situation, Prävention und Komorbiditäten werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens.

Stellungnehmer: Charité

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
effektive Insomnie-Therapie notwendig, u.a. damit die OSA-Therapie regelmäßig angewendet wird [35]. Dari hat gezeigt, dass es keinen Einfluss hat auf nächtliche Atmungsstörungen Atmung hat [36, 37].	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Charité

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: Eine den Regularien entsprechend geforderte 4 Wochen Studie mit Placebo-Arm und Vergleichstherapie liegt vor mit Effektivitätsnachweis von Daridorexant [38]. Vorgeschlagene Änderung: Das IQWiG möchte bitte die randomisierte Placebo- und Zolpidem - kontrollierte Studie hinsichtlich der Effektivität von Daridorexant prüfen.	Die Studie 201 wird für die Bewertung herangezogen.
	Anmerkung: Für die Beurteilung von Langzeiteffekten, die Wirkung bei Älteren, die Risiken, die Wirkung auf das „daytime functioning“ (Wachheit, Stimmung, Kognition) und die Abhängigkeit liegen Langzeitstudien vor [26, 27, 31]. Vorgeschlagene Änderung: Für die Beurteilung von Langzeiteffekten, Abhängigkeit und Risiken sollen die Langzeitstudien berücksichtigt werden.	Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist ausschließlich die Anwendung von Daridorexant über einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen.

Literaturverzeichnis (in der Reihenfolge der Nennung)

1. DAK Gesundheitsreport Deutschland schläft schlecht – ein unterschätztes Problem 2017;
<https://www.dak.de/dak/download/presentation-iges-2108946.pdf>
2. TK-Schlafstudie Schlaf gut Deutschland 2017;
<https://www.tk.de/presse/themen/praevention/gesundheitsstudien/tk-schlafstudie-2017-2036638?tkcm=ab>
3. Barmer Gesundheitsreport Schlafstörungen 2019;
<https://www.barmer.de/resource/blob/1024158/be5371374ee8e7463bb077cb6567b843/barmer-gesundheitsreport-2019-data.pdf>
4. Baglioni C, Altena E, Bjorvatn B, Blom K, Bothelius K, Devoto A, Espie CA, Frase L, Gavrilloff D, Tuulikki H, Hoflehner A, Högl B, Holzinger B, Järnefelt H, Jernelöv S, Johann AF, Lombardo C, Nissen C, Palagini L, Peeters G, Perlis ML, Posner D, Schlarb A, Spiegelhalder K, Wichniak A, Riemann D 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 Apr;29(2):e12967. doi: 10.1111/jsr.12967. Epub 2019 Dec 19
5. Van Someren EJW Brain mechanisms of insomnia: new perspectives on causes and consequences. *Physiol Rev.* 2021 Jul 1;101(3):995-1046
6. Patel D, Steinberg J, Patel P Insomnia in the Elderly: A Review. *J Clin Sleep Med.* 2018 Jun 15;14(6):1017-1024
7. Campbell R, Chabot I, Rousseau B, Bridge D, Nicol G, Meier G Understanding the unmet needs in insomnia treatment: a systematic literature review of real-world evidence. *Int J Neurosci.* 2021 Dec 23:1-15
8. von Ruesten A, Weikert C, Fietze I, Boeing H Association of sleep duration with chronic diseases in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *PLoS One.* 2012;7(1):e30972. doi: 10.1371/journal.pone.0030972. Epub 2012 Jan 25
9. Parthasarathy S, Vasquez MM, Halonen M, Bootzin R, Quan SF, Martinez FD, Guerra S Persistent insomnia is associated with mortality risk. *Am J Med.* 2015 Mar;128(3):268-75
10. Kwok CS, Kontopantelis E, Kuligowski G, Gray M, Muhyaldeh A, Gale CP, Peat GM, Cleator J, Chew-Graham C, Loke YK, Mamas MA Self-Reported Sleep Duration and Quality and Cardiovascular Disease and Mortality: A Dose-Response Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018 Aug 7;7(15):e008552. doi: 10.1161/JAHA.118.008552
11. Laharnar N, Grote L, Zou D, Hedner J, Sommermeyer D, Straßberger C, Marciniak A, Potzka S, Lederer K, Glos M, Zimmermann S, Fietze I, Penzel T Overnight pulse wave analysis to assess autonomic changes during sleep in insomnia patients and healthy sleepers. *PLoS One.* 2020 May 7;15(5):e0232589. doi: 10.1371/journal.pone.0232589. eCollection 2020
12. Falgàs N, Illán-Gala I, Allen IE, Mumford P, Essanaa YM, Le MM, You M, Grinberg LT, Rosen HJ, Neylan TC, Kramer JH, Walsh CM Specific cortical and subcortical grey matter regions are associated with insomnia severity. *PLoS One.* 2021 May 26;16(5):e0252076. doi: 10.1371/journal.pone.0252076. eCollection 2021
13. Tao F, Cao Z, Jiang Y, Fan N, Xu F, Yang H, Li S, Zhang Y, Zhang X, Sun L, Wang Y Associations of sleep duration and quality with incident cardiovascular disease, cancer, and mortality: a prospective cohort study of 407,500 UK biobank participants. *Sleep Med.* 2021 May;81:401-409
14. Shahly V, Berglund PA, Coulouvrat C, Fitzgerald T, Hajak G, Roth T, Shillington AC, Stephenson JJ, Walsh JK, Kessler RC The associations of insomnia with costly workplace accidents and

errors: results from the America Insomnia Survey. Arch Gen Psychiatry. 2012 Oct;69(10):1054-63

15. Wickwire EM, Tom SE, Scharf SM, Vadlamani A, Bulatao IG, Albrecht JS Untreated insomnia increases all-cause health care utilization and costs among Medicare beneficiaries. Sleep. 2019 Apr 1;42(4):zsz007. doi: 10.1093/sleep/zsz007
16. Streatfeild J, Smith J, Mansfield D, Pezzullo L, Hillman D The social and economic cost of sleep disorders. Sleep. 2021 Nov 12;44(11):zsab132. doi: 10.1093/sleep/zsab132
17. AOK Fehlzeitenreport 2022; <https://www.aok.de/fk/betriebliche-gesundheit/grundlagen/fehlzeiten/ueberblick-fehlzeiten-report/>
18. Morin CM, Jarrin DC, Ivers H, Mérette C, LeBlanc M, Savard J Incidence, Persistence, and Remission Rates of Insomnia Over 5 Years. JAMA Netw Open. 2020 Nov 2;3(11):e2018782. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.18782
19. Fietze I, Laharnar N, Koellner V, Penzel T The Different Faces of Insomnia. Front Psychiatry. 2021 Jun 29;12:683943. doi: 10.3389/fpsy.2021.683943. eCollection 2021
20. Gao Y, Ge L, Liu M, Niu M, Chen Y, Sun Y, Chen J, Yao L, Wang Q, Li Z, Xu J, Li M, Hou L, Shi J, Yang K, Cai Y, Li L, Zhang J, Tian J Comparative efficacy and acceptability of cognitive behavioral therapy delivery formats for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. Sleep Med Rev. 2022 Aug;64:101648. doi: 10.1016/j.smrv.2022.101648. Epub 2022 May 3
21. Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Liao D, Bixler EO Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. Sleep Med Rev. 2013 Aug;17(4):241-54.
22. Bathgate CJ, Edinger JD, Krystal AD Insomnia Patients With Objective Short Sleep Duration Have a Blunted Response to Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia. Sleep. 2017 Jan 1;40(1):zsw012. doi: 10.1093/sleep/zsw012
23. Vgontzas AN, Puzino K, Fernandez-Mendoza J, Krishnamurthy VB, Basta M, Bixler EO Effects of trazodone versus cognitive behavioral therapy in the insomnia with short sleep duration phenotype: a preliminary study. J Clin Sleep Med. 2020 Dec 15;16(12):2009-2019
24. Edinger JD, Smith ED, Buysse DJ, Thase M, Krystal AD, Wiskniewski S, Manber R Objective sleep duration and response to combined pharmacotherapy and cognitive behavioral insomnia therapy among patients with comorbid depression and insomnia: a report from the TRIAD study. J Clin Sleep Med. 2023 Feb 17. doi: 10.5664/jcsm.10514. Online ahead of print
25. Zee PC, Bertisch SM, Morin CM, Pelayo R, Watson NF, Winkelman JW, Krystal AD Long-Term Use of Insomnia Medications: An Appraisal of the Current Clinical and Scientific Evidence. J Clin Med. 2023 Feb 17;12(4):1629. doi: 10.3390/jcm12041629.
26. 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
27. 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
28. Insel PS, Mohlenhoff BS, Neylan TC, Krystal AD, Mackin RS Association of Sleep and β -Amyloid Pathology Among Older Cognitively Unimpaired Adults. JAMA Netw Open. 2021 Jul 1;4(7):e2117573. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.17573

29. Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, van Hees VT, Paquet C, Sommerlad A, Kivimäki M, Dugravot A, Singh-Manoux A Association of sleep duration in middle and old age with incidence of dementia. *Nat Commun.* 2021 Apr 20;12(1):2289. doi: 10.1038/s41467-021-22354-2
30. Leary EB, Watson KT, Ancoli-Israel S, Redline S, Yaffe K, Ravelo LA, Peppard PE, Zou J, Goodman SN, Mignot E, Stone KL Association of Rapid Eye Movement Sleep With Mortality in Middle-aged and Older Adults. *JAMA Neurol.* 2020 Oct 1;77(10):1241-1251
31. Fietze I, Bassetti CLA, Mayleben DW, Pain S, Seboek Kinter D, McCall WV Efficacy and Safety of Daridorexant in Older and Younger Adults with Insomnia Disorder: A Secondary Analysis of a Randomised Placebo-Controlled Trial. *Drugs Aging.* 2022 Oct;39(10):795-810
32. Morin CM, Edinger JD, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Krystal AD, Guay B, Bélanger L, Cartwright A, Simmons B, Lamy M, Busby M Effectiveness of Sequential Psychological and Medication Therapies for Insomnia Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2020 Nov 1;77(11):1107-1115
33. Matheson E, Hainer BL Insomnia: Pharmacologic Therapy. *Am Fam Physician.* 2017 Jul 1;96(1):29-35
34. Sweetman A, Lack L, Crawford M, Wallace DM Comorbid Insomnia and Sleep Apnea: Assessment and Management Approaches. *Sleep Med Clin.* 2022 Dec;17(4):597-617
35. Mysliwiec V, Martin JL, Ulmer CS, Chowdhuri S, Brock MS, Spevak C, Sall J The Management of Chronic Insomnia Disorder and Obstructive Sleep Apnea: Synopsis of the 2019 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guidelines. *Ann Intern Med.* 2020 Mar 3;172(5):325-336
36. Boof ML, Dingemanse J, Brunke M, Esselmann A, Heymer P, Kestermann O, Lederer K, Fietze I, Ufer M Effect of the novel dual orexin receptor antagonist daridorexant on night-time respiratory function and sleep in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *J Sleep Res.* 2021 Aug;30(4):e13248. doi: 10.1111/jsr.13248. Epub 2021 Jan 8.
37. Boof ML, Dingemanse J, Lederer K, Fietze I, Ufer M 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 Jun 11;44(6):zsaa275. doi: 10.1093/sleep/zsaa275
38. Dauvilliers Y, Zammit G, Fietze I, Mayleben D, Seboek Kinter D, Pain S, Hedner J Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder. *Ann Neurol.* 2020 Mar;87(3):347-356

5.10 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	09.03.2023
Stellungnahme zu	Daridorexant (Quviviq)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Februar 2023 eine Nutzenbewertung zu Daridorexant (Quviviq) von Idorsia Pharmaceuticals Germany veröffentlicht. Daridorexant ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine medikamentöse Kurzzeittherapie mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten, gefolgt von BSC, fest. Der Hersteller folgt der Festlegung des G-BA, leitet auf Basis des Versorgungskontextes jedoch noch eine weitere Patient:innengruppe, jene Patient:innen, die kein Arzneimittel verordnet bekommen, ab. Das IQWiG bewertet die Evidenz für diese Patient:innengruppe nicht. Für die bewertete Patient:innengruppe sieht es den Zusatznutzen als nicht belegt an, da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegen würde, insbesondere aufgrund fehlender Informationen zur erfolgten Vorbehandlung mit einer kognitiven Verhaltenstherapie in der vorgelegten Studie sowie deren Dauer. Der Hersteller beansprucht einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Vergleich zur festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, für die vom IQWiG unberücksichtigte Patient:innengruppe sieht er einen erheblichen Zusatznutzen.	Das zu bewertende 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; Anwendung bis zu 4 Wochen.
Fehlende Berücksichtigung der Studiendaten ist zu kritisieren Die nicht-Berücksichtigung der Studiendaten durch das IQWiG aufgrund fehlender Informationen zur erfolgten Vorbehandlung mit einer CBT oder zur Nichteignung für eine CBT ist zu kritisieren. Diese weiterführende	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einschränkung des Anwendungsgebiets ist nicht nachvollziehbar. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass vor einer medikamentösen Therapie nicht-medikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft wurden. Im vorliegenden Fall zeigt sich zudem, dass die kognitive Verhaltenstherapie nicht für alle Patient:innen flächendeckend im hinreichenden Maße im klinischen Alltag zur Verfügung steht und somit überhaupt nicht durchführbar ist. Da nur ein sehr geringer Teil der Betroffenen eine kognitive Verhaltenstherapie in Deutschland erhalten könnte, ist der Ausschluss der Studie aufgrund der Vorbehandlung mit einer CBT unverhältnismäßig, da dies die Anwendbarkeit der Studie nicht in Frage stellt. Der vfa erachtet daher das Vorgehen des IQWiGs als nicht sachgemäß und plädiert für eine Berücksichtigung der vorhandenen Evidenz, die insbesondere auch vor dem Hintergrund der Versorgungsrelevanz diskutiert werden sollte. Ebenso ist der Evidenztransfer für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre in Erwägung zu ziehen.	Für die Bewertung des Zusatznutzens müssen Unsicherheiten angenommen werden, da unklar ist, welche Auswirkungen eine KVT-I auf die Ergebnisse zur medikamentösen Therapie hätte. Die Studie kann dennoch für die Bewertung herangezogen werden, da der Fokus der Nutzenbewertung auf der Ebene der medikamentösen Therapie liegt und die Unsicherheit für die Durchführbarkeit der KVT-I für beide Studienarme besteht. Der vorgelegte Evidenztransfer auf Basis einer placebokontrollierten Studie wird für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, da davon ausgegangen wird, dass zwar Unsicherheiten bzgl. des Ausschlusses der Patienten über 65 Jahre bestehen, jedoch die Studie 201 die Zielpopulation des AWGs insgesamt hinreichend abbildet.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherche-strategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen 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	Die Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV wird in den Tragenden Gründen zum Beschluss dargelegt.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen. Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung Daridorexant nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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 Schlafmedizin Berlin-Brandenburg e.V.

Datum	09.03.2023
Stellungnahme zu	Daridorexant
Stellungnahme von	<i>Schlafmedizin Berlin-Brandenburg e.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: SMBB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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.	
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. 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).	Aus der dargestellten Evidenz wird deutlich, dass unter den medikamentösen Therapien Benzodiazepine und Non-Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten zu den am besten untersuchten Wirkstoffklassen für dieses Anwendungsgebiet gehören. Die Aussagen zu den beschriebenen Effekten beziehen sich aber vorwiegend auf eine kurzzeitige Anwendung. Unter einer Kurzzeittherapie wird eine Behandlungsdauer von bis zu 4 Wochen verstanden, dabei ist die jeweilige zugelassene Anwendungsdauer der Arzneimittel zu beachten.

Stellungnehmer: SMBB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Viele Betroffene die bspw. nach einer Krankschreibung oder Erwerbsminderungsrente fragen, depressiv und verzweifelt sind, kann ohne Daridorexant mangels therapeutischer Möglichkeiten oft nicht geholfen werden. Viele Mitglieder unserer Fachgesellschaft sehen den zusätzlichen Nutzen und haben diese neue therapeutische Möglichkeit betroffenen Menschen im Rahmen der medizinischen Versorgung bereits anbieten können. Im Namen der Betroffenen möchten wir uns deshalb hiermit für die Anerkennung des uns deutlich erkennbaren Zusatznutzens von einer Behandlung mit Daridorexant aussprechen.	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: SMBB

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: Für die Beurteilung von Langzeiteffekten, Abhängigkeit und Risiken sollen die Langzeitstudien berücksichtigt werden (1,2) Vorgeschlagene Änderung: Zusatznutzen belegt	Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist ausschließlich die Anwendung von Daridorexant über einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen.
	Anmerkung: Eine den Regularien entsprechend geforderte 4 Wochen Studie mit Placebo-Arm und Vergleichstherapie liegt mit Effektivitätsnachweis von Daridorexant (3) vor und sollte berücksichtigt werden. Vorgeschlagene Änderung: Zusatznutzen belegt	Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden Studie 201 vor, in der Daridorexant mit Zolpidem über eine Behandlungsdauer von 4 Wochen bei Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen verglichen wurde. 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.

Literaturverzeichnis

1 Mignot et al.

2 Kunz et al.

3 Dauvilliers et al.

5.12 Stellungnahme Dr. Dieter Kunz für DGAUM, Chefarzt: Klinik Schlaf- & Chronomedizin, St. Hedwig-KH Berlin

Datum	21.März.2023
Stellungnahme zu	Daridorexant – Quviviq
Stellungnahme von	<i>Dr. Dieter Kunz für DGAUM</i> <i>Chefarzt: Klinik Schlaf- & Chronomedizin, St. Hedwig-KH Berlin</i> <i>Leiter: AG Schlafforschung & Klinische Chronobiologie, Inst. Physiologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Kunz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die medizinische Versorgung von Patienten mit neuropsychiatrischen Schlafstörungen in Deutschland ist besorgniserregend; 10 Prozent der Bevölkerung klagt chronisch über unerholsamen Schlaf; mentale Störungen inklusive Depressive Störungen und „Burn-Out“ sind häufige Folgen; die Leitlinien limitieren medikamentöse Behandlungen auf 4 Wochen; da Patienten Wege darum finden, benennt der Suchtreport der Bundesregierung seit Jahren 1.5 Millionen Deutsche als abhängig von Hypnotika das jetzt eingeführte Daridorexant ergibt erstmalig seit vielen Jahren die Möglichkeit, diese chronisch kranken Patienten einer adäquaten Behandlung zuzuführen bzw. sie aus ihrer gesellschaftlichen Diskriminierung zu befreien	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung Daridorexant nach § 35a SGB V.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

5.13 Stellungnahme der Hennig Arzneimittel GmbH & Co. KG

Datum	<< 08.03.2023 >>
Stellungnahme zu	<< Daridorexant (Idorsia GmbH) >>
Stellungnahme von	<< Hennig Arzneimittel GmbH & Co. KG >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hennig

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie RCT 201 nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens	
Studie RCT 301 ebenfalls nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Hennig

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: Zu kurze Studiendauer der RCT 201 (8-wöchige Studiendauer) Keine Informationen zu erfolgten Vorbehandlungen der RCT 201 Vorgeschlagene Änderung:	Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist ausschließlich die Anwendung von Daridorexant über einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden Studie 201 vor, in der Daridorexant mit Zolpidem über eine Behandlungsdauer von 4 Wochen bei Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen verglichen wurde.
	Anmerkung: RCT 301 ungeeignet für den Evidenztransfer bei Patienten größer gleich 65 Jahren Vorgeschlagene Änderung:	Der vorgelegte Evidenztransfer auf Basis einer placebokontrollierten Studie wird für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, da davon ausgegangen wird, dass zwar Unsicherheiten bzgl. des Ausschlusses der Patienten über 65 Jahre bestehen, jedoch die Studie 201 die Zielpopulation des AWGs insgesamt hinreichend abbildet.

Literaturverzeichnis

Studie 301 (ID-078A301) (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2020)

Studie 201 (AC-078A201) (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018)

-

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Daridorexant(D-891)

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. März 2023
von 11:00 Uhr bis 12:25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH:**

Herr Büsser

Herr Dr. Kaskel

Frau Dr. Kleylein-Sohn

Herr Löchle

Angemeldeter Teilnehmender der **Charité - Universitätsmedizin Berlin:**

Herr Prof. Dr. Fietze

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Düsseldorf:**

Herr Prof. Dr. Frohnhofen

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

Herr Dr. Blau

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN):**

Herr Prof. Dr. Mayer

Herr Prof. Dr. Young

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN):**

Herr Prof. Dr. Dr. Hajak

Herr Prof. Dr. Falkai

Angemeldeter Teilnehmender der Klinik für **Schlaf- & Chronomedizin, St. Hedwig-Krankenhaus Berlin:**

Herr Dr. Kunz

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM):**

Herr PD Dr. Heidbreder

Herr Specht

Angemeldeter Teilnehmender der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Bschor

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Knöhr

Herr Dr. Roxlau

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Walz

Herr Dr. Ziegler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Hennig Arzneimittel GmbH & Co. KG:**

Frau Fleige

Herr Geisler

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie herzlich zu unserer heutigen Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V begrüßen. Herr Professor Hecken kann heute leider nicht anwesend sein. Ich bin sein Stellvertreter im Vorsitz des Arzneimittelausschusses. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des G-BA.

Die heutige Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des IQWiG vom 08. Februar 2023 zum Wirkstoff Daridorexant. Daridorexant wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen, Insomnie, deren Symptome seit mindestens drei Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Schriftliche Stellungnahmen haben zu dieser Nutzenbewertung eingereicht: der pharmazeutische Unternehmer Idorsia Pharmaceuticals Germany, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM), die Schlafmedizin Berlin-Brandenburg e. V. (SMBB), Herr Professor Dr. Fietze von der Charité, Herr Professor Dr. Frohnhofen vom Universitätsklinikum Düsseldorf, Herr PD Dr. Kunz vom St.-Hedwig-Krankenhaus Berlin, die Firmen Eisai und MSD Sharp & Dohme sowie der vfa.

Meine sehr geehrten Damen und Herren, wie Sie wissen, führen wir ein Wortprotokoll, und ich bin deshalb gehalten, die Anwesenheit formell festzustellen. Vom pharmazeutischen Unternehmer müssten anwesend sein: Herr Büsser, Herr Dr. Kaskel, Frau Dr. Kleylein-Sohn und Herr Löchle, von der Charité Herr Professor Dr. Fietze, dann Herr Professor Dr. Frohnhofen, Herr Dr. Blau, Herr Professor Dr. Mayer – Fragezeichen –, Herr Professor Dr. Young, Herr Professor Dr. Hajak, Herr Professor Dr. Falkai, Herr Dr. Kunz, Frau PD Dr. Heidebreder, Herr Professor Schöbel, Herr Professor Dr. Bschor, für Eisai Frau Knöhr und Herr Dr. Roxlau, für MSD Sharp & Dohme Frau Walz und Herr Dr. Ziegler, für Hennig Arzneimittel Frau Fleige und Herr Geisler und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der von mir nicht genannt wurde?

(Ich bin erst später reingekommen, Mayer.)

Herr Professor Mayer, Sie sind da. – Wir haben hier einen Herrn Grimm. Hat sich jemand auf den Namen Grimm eingeschaltet?

(Das bin ich, das ist das BMG. Guten Tag!)

Dann seien Sie herzlich willkommen, Herr Grimm. – Vielen Dank.

Wie immer beginnen wir die Anhörung mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? Herr Löchle, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Herr Löchle (Idorsia Pharmaceuticals Germany): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses. Liebe anwesende Zugeschaltete! Wir sind heute hier, weil wir alle wissen möchten, welchen Zusatznutzen Quviviq, Daridorexant, mit seinem innovativen, zielgerichteten Wirkansatz für Erwachsene mit einer chronischen insomnischen Störung über einen Behandlungszeitraum von 28 Tagen beinhaltet. Leider hat sich das IQWiG aus formalen Gründen einer vorläufigen Bewertung entzogen. Vielen Dank daher für die Möglichkeit, an dieser Stelle kurz aus unserer Sicht auf die Dinge einzugehen.

Bevor ich jedoch in die Inhalte einsteige, möchte ich Ihnen unser Team vorstellen: An meiner Seite meine Kollegin Frau Dr. Kleylein-Sohn, medizinische Direktorin bei Idorsia Pharmaceuticals Germany, meinen Kollegen Dr. Peter Kaskel, der den Bereich Market Access in Deutschland leitet, sowie meinen Kollegen Alexander Büsser, der bei Idorsia Pharmaceuticals International den Bereich Statistik bei Quviviq verantwortet. Mein Name ist Thorsten Löchle, ich bin Geschäftsführer bei Idorsia in Deutschland.

In der chronischen insomnischen Störung besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf an neuen wirksamen Behandlungsoptionen. Bisherige zugelassene Substanzen, namentlich Benzodiazepine und Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten, sogenannte Z-Substanzen, haben ein erhöhtes Abhängigkeitspotenzial. Nach Nummer 32, Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie ist die Verordnung von schlafanstoßenden, schlaffördernden Mitteln – und dies schließt Daridorexant mit ein – in Deutschland generell auf vier Wochen beschränkt. Daher hat uns der G-BA die Aufgabe gegeben, den Zusatznutzen von Daridorexant über einen Behandlungszeitraum von vier Wochen im Dossier darzulegen. Wir haben auch Daten gegenüber der vom G-BA benannten Vergleichstherapie eingereicht, obwohl die Phase-III-Studien und die EMA-Zulassung diese zeitliche Einschränkung der Therapie nicht kennen.

Als problematisch erscheint uns, dass der Bewertungsgegenstand auf Erkrankte, die auf eine kognitive Verhaltenstherapie nicht angesprochen haben oder für diese nicht geeignet sind oder bei denen diese nicht durchführbar ist, beschränkt wurde. Eine solche Beschränkung ist weder im Dossier noch durch Rechtsnormen vorgesehen. Wir haben uns hierzu in unserer Stellungnahme geäußert. Nun sind bei der IQWiG-Bewertung Unsicherheiten aufgetreten. Das IQWiG würdigt zwar unsere Anstrengungen zur Ableitung des Zusatznutzens, bewertet jedoch die umfangreichen Analysen nicht; denn das IQWiG akzeptiert die Studie 201 nicht für den deutschen Versorgungskontext, obwohl es sich um eine Kurzzeitstudie entsprechend der EMA-Leitlinie zur Arzneimittelentwicklung bei Insomnie handelt.

Die Ergebnisse sind allerdings als bestverfügbare Evidenz auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, insbesondere handelt es sich um eine randomisierte klinische Studie, und die Behandlungsschemata entsprechen dem deutschen Versorgungsalltag. Zusätzlich und weil viele Erkrankte trotz ihres chronischen Leidens jedoch gar keine verschreibungspflichtige medikamentöse Therapie erhalten, haben wir den Zusatznutzen auch gegenüber einer optimierten, nicht medikamentösen Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit abgeleitet. Dies haben wir in der Fragestellung A2 behandelt.

Für die heutige Anhörung sind uns deshalb drei Punkte besonders wichtig: Erstens: Wir wissen, dass aufseiten der Erwachsenen mit chronischer insomnischer Störung vor allem eine verlängerte Gesamtschlafzeit um mindestens 55 Minuten pro Nacht relevant ist. Hier sehen wir auf Basis der Studie 201 einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Zolpidem aufgrund der statistisch signifikant verlängerten, patientenberichteten Gesamtschlafdauer von bis zu 77 Minuten pro Nacht bei der Behandlung mit Daridorexant. Wir wissen, dass ein gutes Verständnis der Studie 201 wichtig ist und haben das Studiendesign im Dossier transparent dargestellt. Wir sind jedoch davon überzeugt, dass die Daten dieser randomisierten Studie 201 und die gezeigte, bisher nicht erreichte große Verbesserung bei Morbidität und Nebenwirkungen hoch relevant für den deutschen Versorgungskontext sind. Diese vorliegende, geeignete, randomisierte, klinische Studie 201 darf daher als bestverfügbare Evidenz im Verfahren nicht ignoriert werden.

Zweitens: Mit der Begründung, dass die Studie 201 nicht für die vorläufige Nutzenbewertung geeignet ist, wird der Evidenztransfer für die Altersgruppe über 65 Jahre seitens des IQWiG bei Fragestellung A1 nicht anerkannt. Die Studie 201 ist jedoch für die Nutzenbewertung anzuerkennen und infolge dessen auch der Evidenztransfer für die Altersgruppe über 65 Jahre.

Drittens: Das IQWiG erkennt die Fragestellung A2, benannte Patientenpopulation und die gewählte Vergleichstherapie, nicht an, weil dies aus seiner Sicht nicht der Festlegung des G-BA entspricht. Hierzu ist zu sagen: Wir wissen heute, dass eine ausschließliche medikamentöse zweckmäßige Vergleichstherapie der Situation der Erwachsenen mit chronischer insomnischer Störung in Deutschland nicht gerecht wird. Hierzu hat Idorsia Daten vorgelegt. Diese zeigen, dass zwei von drei Personen, die angeben, unter einer ärztlich diagnostizierten chronischen Insomnie zu leiden, niemals mit verschreibungspflichtigen Medikamenten behandelt worden sind und diese ärztlicherseits nicht angeboten bekommen haben. Wie der G-BA selbst in einer Niederschrift 2021 festgestellt hat, kommt die kognitive Verhaltenstherapie Insomnie, die KVT-I, nicht für alle Patienten infrage. Auch ist die KVT-I nicht flächendeckend in hinreichendem Maße verfügbar, obwohl sie gemäß S3-Leitlinie die erste Therapieoption bei Insomnie darstellt. Dem stimmt Idorsia grundsätzlich zu, weil die KVT-I im deutschen Versorgungskontext allerdings nur bei circa 11 Prozent der Patienten durchgeführt werden kann.

Die Fragestellung A2 ermöglicht eine Antwort auf diese Problematik. Die seitens Idorsia hierzu vorgelegte Evidenz, eine Metaanalyse der beiden randomisierten kontrollierten klinischen Studien 201 und 301, beantwortet wichtige Fragen für den deutschen Versorgungsalltag und ist daher vollumfänglich zu berücksichtigen. In der Gesamtschau leiten wir für Daridorexant für Erwachsene jeden Alters mit chronischer insomnischer Störung gegenüber Zolpidem einen beträchtlichen Zusatznutzen ab und gegenüber einer optimierten Versorgung einen erheblichen Zusatznutzen.

Was heißt das nun für Erwachsene mit chronischen insomnischen Störungen in Deutschland? Mit Daridorexant steht ihnen erstmals ein zielgerichtetes Medikament zur Verfügung, das selektiv die Wachheit hemmt und dabei im Unterschied zu allen anderen zugelassenen Substanzen die Schlafarchitektur erhält und nicht sedierend ist. Die Erkrankten erleben und spüren nicht nur einen signifikant längeren Schlaf, sondern auch weniger Müdigkeit und eine verbesserte Funktionalität bei Tage und dies nach allem, was wir bisher wissen, und es liegen randomisierte Daten über 52 Wochen

vor, ohne Anzeichen körperlicher Abhängigkeit. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir sind gespannt und freuen uns auf die Diskussion.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Löchle, für Ihre Ausführungen. – Ich möchte zu Anfang die herzliche Bitte äußern, sich mit einem X im Chat anzumelden. Wir haben so viele Teilnehmer, dass ich Sie nicht alle auf dem Bildschirm habe, sodass ich Sie, wenn Sie sich anderweitig anmelden, unter Umständen nicht sehen kann. Wenn es geht, bitte mit einem X im Chat anmelden, dann erleichtern Sie mir bei so vielen Teilnehmern ein wenig die Arbeit.

Ich habe an die Kliniker zwei kleine Fragen: Wie ist der Stellenwert der kognitiven Verhaltenstherapie und medikamentöser Behandlungen im AWG Schlafstörungen? Ist eine Insomnie-spezifische Verhaltenstherapie regelmäßig durchzuführen? Die zweite Frage: Gibt es Besonderheiten beim Krankheitsverlauf und Arzneimittelwirkungen bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind? Das sind meine Eingangsfragen. Ich bitte die Kliniker, dazu Stellung zu nehmen. Herr Falkai hat sich zuerst gemeldet, danach Herr Fietze.

Herr Prof. Dr. Falkai (DGPPN): Vielen Dank. Zum einen muss man sagen, dass die klinische Realität die ist, dass Schlafstörungen eines der häufigsten Symptome der Beschwerden bei unseren psychisch Kranken sind, das heißt insbesondere beispielsweise in der Depression. Die Möglichkeit, ob ambulant oder stationär – stationär vielleicht noch besser – an eine schlafspezifische KVT zu kommen, liegt, wie wir wissen, bei etwa 11 Prozent und darunter. Das heißt, wir haben viele Patienten, die unter Schlafstörungen leiden und hierfür kein Spezifikum hätten.

Ihre zweite Frage bezieht sich auf die Behandlung im Alter über 65 Jahre. Ja, wir wissen, dass verschiedene Komorbiditäten dazukommen, Osteoporose etc. Das heißt, die Patienten vertragen die üblicherweise verordneten, abhängig machenden Z-Substanzen schlecht, darüber hinaus Antidepressiva niedrigdosiert, Antipsychotika auch. Insofern braucht insbesondere diese Altersgruppe ein neues Therapieprinzip.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Falkai. – Herr Professor Fietze, bitte.

Herr Prof. Dr. Fietze (Charité): Zur ersten Frage der kognitiven Verhaltenstherapie: Ich darf Ihnen als einer, der seit 30 Jahren in einer Schwerpunktambulanz für Schlafstörungen Patienten betreut, versichern, dass jeder Insomniker, egal, ob mild oder schwer ausgeprägt, eine Verhaltenstherapie gemacht hat, hinter sich hat, sich informiert hat. Das Problem der kognitiven Verhaltenstherapie und deren Wirkung ist ein wenig – das ist auch ein selbstgemachtes Problem –, dass wir bisher noch keine Schweregradeinteilung der chronischen insomnischen Störung haben.

Ich möchte noch einmal auf das Ausgangsstatement von Herrn Löchle eingehen. Wir sprechen hier von einer schweren chronischen insomnischen Störung. Das ist die Besonderheit. Jeder schwere Insomniker hat eine Verhaltenstherapie, welcher Art auch immer, hinter sich. Sie können das mit der Gewichtsreduktion oder zumindest Gewichtskontrolle und der Ernährungskontrolle beim schweren Hypertoniker oder beim Diabetiker vergleichen. Natürlich gehört dort so eine Form der Therapie begleitend dazu. Bei Patienten mit einer milden chronischen insomnischen Störung natürlich als Primärtherapie, sogar mit dem Ausblick, dass es helfen kann und keine medikamentöse Therapie eingeleitet werden muss.

Zweite Frage – über 65 Jahre: Ich darf Ihnen auch aus der eignen Erfahrung berichten. Eine chronisch insomnische Störung, egal ob sie mit 20, 30 oder mit 40 Jahren begonnen hat, wird im Verlauf des Lebensalters nicht immer schlimmer, und mit 80 Jahren stehe ich im Bett und kann nicht mehr schlafen, sondern sie kann sich wandeln – üblicherweise von einer Einschlafstörung in eine Ein- und Durchschlafstörung. Die Älteren, die über 65-Jährigen, haben zusätzlich meistens noch das frühmorgendliche Erwachen. Das sind die drei Formen der chronisch insomnischen Störung. Aber der Ausprägungsgrad der Insomnie ändert sich im Lebensalter eher nicht. Wenn ich mit 30 Jahren schon eine schwere habe, habe ich wahrscheinlich auch mit 60 Jahren eine schwere. Wenn ich mit 30 Jahren eine milde ausgeprägte chronische Insomnie habe, bleibe ich bei einer milden, wenn ich Glück habe.

Man muss in der Behandlung der chronisch insomnischen Störung bei über 65- und unter 65-Jährigen keinen großen Unterschied machen, ausgenommen, dass das frühmorgendliche Erwachen etwas häufiger ist. Wir brauchen mehr ein durchschlafförderndes Präparat. Zweitens wissen wir, dass die Komorbidität der über 65-Jährigen etwas größer ist. Aber da sind die Angebote der modernen schlaffördernden Substanzen eher sicher.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Haben Sie herzlichen Dank, Herr Professor Fietze. – Von den Klinikern haben sich jetzt Herr Frohnhofen, Herr Hajak, Herr Bschor, Herr Schöbel, Herr Mayer und Herr Kunz gemeldet. Herr Falkai hat sich ein weiteres Mal gemeldet. Jetzt Herr Frohnhofen, bitte.

Herr Prof. Dr. Frohnhofen (Universitätsklinikum Düsseldorf): Ich bin hier für die Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, speziell für das Segment der älteren Patienten, und „alt“ heißt nicht gleich „geriatriisch“. Geriatriisch sind Zusatzprobleme. Wir haben große Probleme, einmal aufgrund der Häufigkeit der Schlafstörungen, die mit vielen funktionellen Problemen assoziiert sind, Gebrechlichkeit, Frailty, Abhängigkeit, Pflegebedürftigkeit und Stürzen. Die Assoziation mit den bisherigen Hypnotika diesbezüglich ist in vielen Studien gut belegt.

Im Rahmen der Pharmakoarbeitsgruppe FORTA bewerten wir intern das neue Präparat als sehr vielversprechend. Die Datenlage zeigt, dass es gut verträglich ist, physiologische Strukturen, die es zur Regulation des Schlafes gibt, beeinflusst und nicht allgemein dämpfend wirkt und die Nebenwirkungen, die wir bisher von den Hypnotika kennen, sprich: Sedierung auch tagsüber, Hangoverprobleme beim Erwachen in der Nacht, Stichwort Nykturie, sind in den bisherigen Daten für Daridorexant nicht dokumentiert, sodass das in unseren Augen eine sehr vielversprechende Substanz ist, die die Behandlungsmöglichkeiten deutlich erweitert. Wir sehen gerade im Kontext Geriatrie einen erheblichen Benefit.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Frohnhofen. – Herr Professor Hajak, bitte.

Herr Prof. Dr. Hajak (DGPPN): Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr verehrte Kolleginnen und Kollegen! Bezüglich der KVT-I, also der Verhaltenstherapie für Insomnie ist aus Sicht der DGPPN und der DGSM festzustellen, dass wir hier eine seit Jahren in Leitlinien verankerte Therapie haben, diese aber auf der Basis von Studien erfolgt ist, die nicht annähernd die Qualität von Arzneimittelstudien haben, was die Kontrollgruppen angeht, insbesondere die Verblindung. Das ist systemimmanent unmöglich. Die Effekte, die Sie also in der täglichen Anwendung hochgewertet haben, sind sicher überschätzt worden. Das ist das eine.

Zum anderen zeigt es, dass selbst bei insgesamt in Deutschland seit fünf Jahren bestehender Leitlinie, die das als ein Erstverfahren anbietet, nur jeder zehnte Patient diese Behandlung erhalten hat. Der Hintergrund ist vielschichtig. Erstens. Es gibt nur fünf Zentren in Deutschland, die überhaupt ausbilden, diese Behandlung als Psychotherapeut zu lernen. Es gibt in Deutschland nach unserer Schätzung im Moment höchstens 50 Therapeuten für geschätzte 2 Millionen Patienten. Das Dritte ist: Die praktische Anwendung führt bei über der Hälfte der Patienten zu einer Ablehnung derselben.

Da muss ich kurz ins Detail gehen. Verhaltenstherapie der Insomnie beinhaltet eine sogenannte Schlafrestriktion. Ihnen wird erlaubt, nur sechs Stunden pro Nacht ins Bett zu gehen. Das hat zur Folge, dass die Patienten, die das im ambulanten Setting haben, über mehrere Tage, oft Wochen, vollkommen müde und kaputt am Tage sind, nicht Autofahren dürfen und nicht zur Arbeit gehen können. Das ist keine pragmatische Erstanwendung und Wahltherapie und meines Erachtens nicht in der Lage, mit einer medikamentösen Therapie verglichen zu werden, es vor allem aber nicht als eine Initialtherapie in der Praxis vorauszusetzen, bevor man ein Medikament gibt. Da fällt die KVT-I meines Erachtens komplett aus, so schön sie theoretisch auf den ersten Blick sein mag. Das mit der Beurteilung eines Arzneimittels zu verbinden, halten wir für vollkommen ungerechtfertigt.

Zum älter werdenden Patienten ist noch kurz zu sagen: Ich stimme Herrn Frohnhofens Ausführungen sehr zu. Wir brauchen beim älter werdenden Menschen ein Medikament, das nicht vor allem Einschlafprobleme, sondern die Durchschlafprobleme verbessert. Das haben wir mit den existierenden meistverschriebenen Medikamenten, Z-Substanzen, nicht. Wir brauchen weiterhin ein Medikament, das, wenn man nachts, obwohl man durch das Medikament schläft, auf die Toilette muss, nicht zu Stürzen führt, indem es eine Muskelrelaxation macht. Das haben wir auch nicht. Aber Daridorexant hat diesen besonderen Wirkmechanismus. Das ist kein Schlafmittel, sondern ein Arousal-Minderer. Der Weckzustand wird reduziert. Das heißt, wenn beim älteren Menschen ein spontanes Erwachen kommt, kann er trotzdem aufstehen und ohne Schwindel zur Toilette gehen. Gerade für den Älteren scheint mir das eine besondere Indikationslage.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt ist Herr Professor Bschor von der AkdÄ an der Reihe. Bitte, Herr Professor Bschor.

Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ): Die AkdÄ sieht es prinzipiell als sehr gut begründet und richtig an, dass eine nichtmedikamentöse Therapie am Anfang steht – mit den Maßnahmen der Schlafhygiene, wie sie in einer KVT-I vermittelt werden, weil bei sehr vielen Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen Verhaltensfehler – weil sie es nicht besser wissen – die Schlafstörung begründen oder aufrechterhalten oder verschlechtern. Allerdings sieht auch die AkdÄ, dass die Vorstellung, dass das bei 100 Prozent aller betroffenen Patientinnen und Patienten umsetzbar ist, als unrealistisch an, und es entspricht definitiv nicht der Versorgungsrealität, in der sehr viele Hypnotika verschrieben werden, ohne dass Patientinnen und Patienten eine solche Behandlung vorher erfahren haben.

Insofern sieht die AkdÄ die Vorstellung, wie sie aus dem IQWiG-Dossier hervorgeht, dass man nur solche Patienten hätte rekrutieren dürfen, die eine solche Therapie erfolglos gemacht haben oder mit begründbaren Gründen nicht durchführen können, als etwas unrealistisch in der Durchführung an. Die Alternative wäre gewesen, dass die Patientinnen und Patienten zunächst innerhalb der Studie alle mit KVT behandelt werden. Das wäre ein ungleich größerer Aufwand, weil man die Therapeuten und Therapeutinnen braucht und dann in einen Zielkonflikt gerät, dass die Therapeuten ihren Patienten helfen wollen, andererseits so genügend Nonresponder produziert werden, damit man anschließend die eigentlich interessante Medikamentenstudie durchführen kann. Hier gibt es den Appell der AkdÄ, sich realisierbare Studienvorgaben vorzunehmen und nicht etwas, was von vornherein aussichtslos ist.

Worauf ich jetzt nicht eingehe – das will ich aber klar sagen: Die AkdÄ hat allerdings erhebliche Bedenken, ob aus der Studie 201 wirklich ein Zusatznutzen abzuleiten ist, weil da die Plus und die Minus gegeneinanderstehen und die eigentlich interessanten Fragestellungen nicht ableitbar sind, insbesondere wegen der nicht berichteten Nachbeobachtung, was Vorteile in Bezug auf Sucht, Abhängigkeit, Entzug, Rebound usw. anbelangt.

Zu den älteren Patienten würde die AkdÄ sagen, dass so ein starrer Alters-Cutoff 65 Jahre oder so nicht das Interessante ist, sondern die Frage nach den Komorbiditäten. Danach sollte man die Differenzierung vornehmen, und ob Daridorexant tatsächlich zu weniger Stürzen und Schwindel führt, wissen wir letztlich nicht, weil das aus den Daten nicht wirklich ableitbar ist. Das ist eine Hoffnung aufgrund des anderen Wirkprinzips, zumindest ist es nicht ableitbar aus den Studien, die zur Nutzenbewertung eingereicht wurden. Das wäre interessant, eine schöne Hoffnung, aber es besteht eine gewisse Unsicherheit. – Soweit erst einmal von der AkdÄ.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Haben Sie vielen Dank, Herr Professor Bschor. – Als Nächster ist Herr Professor Young an der Reihe. Bitte.

Herr Prof. Dr. Young (DGN): Es wurde schon sehr viel gesagt, sehr geehrte Damen und Herren. Ich möchte zu einem Punkt, den Sie in der Fragestellung noch angegeben haben, und zwar die aktuelle, wie auch die mittelfristige und längerfristige Verfügbarkeit der KVT-I, etwas sagen. In den Studien und auch den in der Leitlinie verwendeten Studien ist darüber fast gar nichts zu lesen. Das heißt, es werden Programme, die in diesen Studien dargestellt werden, für die Akut- und Kurzakutbehandlung angegeben. Es gibt aber keinen Hinweis darauf, dass die KVT-I gerade im längerfristigen Bereich entsprechend wirksam ist.

Der andere Bereich ist zu dem Bereich der Nebenwirkungen der KVT-I, die es hier vermeintlich nicht gebe. Es gibt deutliche Nebenwirkungen der KVT-I, nämlich insbesondere bei der Schlafrestriktion. Wir führen in einer Reha ein spezialisiertes Insomnieprogramm stationär durch, nämlich unter dem Aspekt, dass gerade initial bei der Schlafrestriktion deutliche Nebenwirkungen infolge von Depressivität, Belastung, Tagesbelastung und extremer Reduktion der Tagesaktivität einhergehen. Das nur noch einmal zur Eingrenzung der KVT-I-Wirkung und der Langzeitverfügbarkeit, die, wenn ich mich recht erinnere, eine der Fragen war, die Sie gestellt haben und meines Erachtens noch nicht speziell adressiert wurden. Den Rest der Kollegen aus dem ärztlichen Bereich würde ich ansonsten komplett unterstreichen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Young. – Als Nächster ist Herr Professor Schöbel an der Reihe. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Schöbel (DGSM): Auch ich kann mich den ärztlichen Vorrednern anschließen, sehr geehrte Damen und Herren. Wir haben eine absolute Versorgungslücke, was das strukturelle Angebot der KVT-I angeht. Es wird gerade versucht, diese auch mittels digitaler Gesundheitsanwendungen zu schließen. Hier sehen wir, dass das letztlich bei einer gewissen Subgruppe der Patienten sehr guten Anklang findet. Da will ich auf Herrn Fietze referieren. Es gibt in der Tat verschiedene Schweregrade, die wir nicht definieren, wo wir aber sehen, für wen das dann infrage kommt. Allerdings gibt es auch

hier entsprechende Limitationen. Wir sehen, dass manchmal ein multimodaler Ansatz notwendig ist, sprich: eine zusätzliche medikamentöse Komponente.

Ich möchte darauf hinweisen, dass viele Patienten selbst verstärkend schon versucht haben, gewisse Elemente, die wir in der kognitiven Verhaltenstherapie haben, durchzuführen. Man denke nur an die Schlafhygiene, sprich: die Regeln, die Sie in jeder „Apotheken-Umschau“ sehen können, die häufig letztlich aber so angewandt werden, dass sie das Problem eher verstärken, als dass sie helfen. Das heißt, wir treffen hier auf entsprechend geschulte Patienten, die sich Informationen geholt haben, wie es auch in den Studien adressiert wird.

Was die älteren Patienten angeht, lege ich große Hoffnungen in die frühen Zulassungsdaten, dass wir mit diesem neuen Wirkmechanismus ein Präparat haben, das wir dieser Patientengruppe eher verordnen können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Schöbel. – Herr Professor Mayer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mayer (DGN): Ich spreche für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und möchte das mit der KVT-I unterstützen. Es ist bisher sicherlich zu wenig bekannt und wird zu wenig durchgeführt. Es gibt aber gerade in der Neurologie viele Studien, dass KVT-I auch bei Insomnien, bei neurologischen Erkrankungen sehr häufig auftreten, zum Beispiel bei MS, Parkinson etc. Ich denke, hier liegt ein besonderer Schwerpunkt, weil das orexinerge System ein wesentliches System ist, das in der Neurodegeneration eine Rolle spielt. Wir wissen gerade bei wegen chronifizierten Parkinsonerkrankungen mehrfach Behandelten, dass hier das orexinäre System heruntergefahren ist und es zu einer Verbesserung der Schlafstörungen führt, wenn man das orexinerge System wieder aktiviert.

Auf der anderen Seite ist es so, dass das in vielen Bereichen, wie zum Beispiel bei der Demenz oder anderen neurologischen Erkrankungen, die gerade bei Älteren auftreten, ein wesentlicher pathogenetischer Faktor ist. Von daher denke ich, ist das Präparat in jeder Beziehung innovativ und greift vollkommen andere Wirkstrukturen auf als die bisherigen Hypnotika. Es ist aus meiner Sicht nach dem, was man von den bisherigen orexinergen Wirkmechanismen und Hintergründen, zum Beispiel bei Orexin-Defizit, bei Narkolepsie weiß, ein Präparat, das offensichtlich relativ wenige Nebenwirkungen hat, und die Befürchtungen, die auftraten, es könnten narkolepsieähnliche Symptome wie Kataplexie, also affektiver Tonusverlust, hervorgerufen werden, sind nicht eingetreten. Von daher denke ich, es ist tatsächlich ein innovativer Mechanismus, der für Ältere und spezifische Krankheitsgruppen sinnvoll und neu ist und von daher kurz- und langfristig angewendet werden kann.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Mayer. – Von den Klinikern haben sich noch Herr Dr. Kunz, Frau Dr. Heidbreder und Herr Professor Falkai gemeldet. Danach würde ich gern weitere Fragen zulassen. Herr Dr. Kunz, bitte.

Herr Dr. Kunz (Klinik für Schlaf- & Chronomedizin, St. Hedwig-Krankenhaus): Ich bin Mitglied der meisten Gesellschaften, die hier vertreten sind, sowohl der Deutschen Gesellschaft für Gerontopsychiatrie, der DGPPN, der DGSM, aber ich spreche jetzt für die DGAUM, das heißt für die Arbeitsmedizin, und damit stellvertretend immerhin für ungefähr 45 Millionen Erwerbstätige in Deutschland. Ich bin überrascht, dass ich nach all den schönen Ausführungen noch etwas beitragen kann.

Ich würde an dieser Stelle hinterfragen, ob wir überhaupt über einen richtigen Vergleich sprechen; denn wir befinden uns im Jahr 2023, das heißt, ungefähr ein Jahr nach Einführung der ICD 11, und wir sprechen über die insomnische Störung und nicht über die nichtorganische Insomnie der letzten 20 Jahre im Rahmen von ICD 10. Das war eine kleine Gruppe, und die kognitive Verhaltenstherapie neben der Schlafhygiene, dass ich abends keinen Kaffee mehr trinken sollte und Ähnlichem, beinhaltet im Wesentlichen, dass ich in einigen kurzen Schritten ein erlerntes Fehlverhalten wieder abgewöhne. Das ist im Wesentlichen die psychophysiologische Insomnie. Wenn ich heute Nacht nicht schlafen kann, bin ich morgen nicht leistungsfähig, so muss ich nicht ins Bett gehen. Das ist aber nicht die Basis der insomnischen Störung, sondern in insomnischen Störungen ist eine Vielzahl von Störungen des Schlafs beinhaltet, und es ist absurd, zu denken, dass Patienten im Rahmen von Parkinson, Demenz oder Ähnlichem von der CBT überhaupt profitieren sollten. Deshalb bin ich der Ansicht, dass bei der Indikation Insomnische Störung die Frage nach der besten Vergleichstherapie CBT geradezu absurd ist.

Das Zweite ist, dass ich das Glück hatte, an mehreren der Vorläuferstudien beteiligt zu sein. Wir haben allein hier in Berlin 30 Patienten über 65 Jahre über zwölf Monate mit Daridorexant behandelt. Wir

haben auch mit anderen Orexin-Antagonisten vorher behandelt. Es ist ein Segen, dass es für diese älteren Patienten diese Substanzen gibt. Ich kann es nicht nachvollziehen, warum gesagt wird, dass zum Beispiel die Nebenwirkungsrate bei diesen Patienten so nicht beurteilbar ist. Das Entscheidende bei dieser Substanz ist, dass sie keinen sedierenden Faktor beinhaltet. Das heißt, wir müssen es sehr ernst nehmen, dass in diesen Studien sehr klar gezeigt wird, dass Stürze in der Nacht bei diesen Patienten nicht auftreten – innerhalb von zwölf Monaten Behandlungszeit. Das ist ein dramatischer zusätzlicher Nutzen bei diesen älteren Menschen. Wir wissen alle, welche katastrophalen Folgen Stürze in der Nacht mit Oberschenkelhalsbruch bei über 65-Jährigen haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Kunz. – Ihnen folgt Frau Dr. Heidbreder.

Frau PD Dr. Heidbreder (DGSM): Ich kann mich den Stimmen der Herren nur anschließen. Ich will noch einmal unterstreichen, was Herr Professor Mayer gesagt hat und dass wir es hier mit einem wirklich anderen Wirkmechanismus zu tun haben, der lokal wirkt und nicht im gesamten Gehirn wie die GABA-Rezeptoragonisten. Das will ich noch einmal unterstreichen und kann mich nur den Stimmen anschließen, 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 und sie als Vergleich nur sehr schwer heranziehbar ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Heidbreder. – Es folgt Herr Professor Falkai, danach Frau Hager vom GKV-Spitzenverband. Bitte schön, Herr Professor Falkai.

Herr Prof. Dr. Falkai (DGPPN): Ich möchte für die psychiatrischen Erkrankungen noch einmal betonen, dass wir hier nicht von einer kleinen Subgruppe, sondern von einer großen Gruppe von Menschen reden, die neben den neurologischen Erkrankungen psychische Erkrankungen haben. Ich meine Depression mit einer Prävalenz von 5 Prozent, Angsterkrankungen 10 Prozent, Suchterkrankungen 3 Prozent, das heißt, wir reden über eine große Gruppe, die Schlafstörungen hat. Im Wesentlichen ist diese neue Substanz – ich kann das auch nur so sagen – ein Segen, weil sie nicht am GABA_A anpackt, sondern letztendlich und dadurch nicht abhängig macht, am Orexin-System. Darum meine ich, auch bei dem guten Nebenwirkungsprofil, dass diese spezifische KVT bei dieser Gruppe von Patienten völlig illusorisch ist. Insofern würde ich sagen, es ist klar, dass wir hier Substanzen brauchen, die nicht abhängig machen und die nicht das Nebenwirkungsprofil der Substanzen haben, die wir im Augenblick einsetzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Falkai. – Es folgt Frau Hager vom GKV-Spitzenverband. Bitte, Frau Hager.

Frau Hager: Guten Tag auch von meiner Seite! Ich habe drei Fragen, einmal zum Verständnis des Anwendungsgebietes bzw. wie das Anwendungsgebiet in der klinischen Praxis ausgelegt wird, dann zur KVT-I und die Frage, in welcher Altersgruppe das Arzneimittel vornehmlich eingesetzt wird.

Zum Anwendungsgebiet: Es heißt, dass es für Erwachsene indiziert ist, die durch ihre Insomnie eine beträchtliche Auswirkung auf die Alltagsaktivität erfahren. Wie wird diese beträchtliche Einschränkung der Alltagsaktivität in der Praxis operationalisiert? Es wurde erwähnt, dass es milde und schwerwiegende Störungen gibt. Es wurde aber auch gesagt, dass es im Grunde keine feste Einteilung der Schweregrade der Insomnie gibt, daher die Frage: Welche Patienten mit welchen Symptomen sind in der Praxis vom Anwendungsgebiet umfasst?

Zur KVT bzw. KVT-I war im Vorfeld meine Frage, ob für die Patienten im Anwendungsgebiet auch eine KVT, also eine Verhaltenstherapie ohne diesen Zusatz für Insomnie infrage kommt. Wenn ich den bisherigen Ausführungen folge, würde ich zu dem Schluss kommen, dass sich eine KVT-I so stark von einer KVT, also einfach nur einer Verhaltenstherapie, unterscheidet, dass man hier nur eine KVT-I sehen würde. Mich interessiert, ob das korrekt ist. Einmal wurde die Zahl 11 Prozent genannt, einmal 10 Prozent, dass 10 oder 11 Prozent der Patienten im Anwendungsgebiet eine KVT-I erhalten. Von Herrn Fietze wurde allerdings auch gesagt, dass jeder Patient, wenn ich das richtig verstanden habe – es ist also eine Rückfrage, ob das richtig verstanden wurde – schon irgendeine Form der Verhaltenstherapie hinter sich hatte. Es wäre die Frage, wie das zu verstehen ist.

Sie haben auch auf das, was Sie als Nebenwirkungen der KVT-I bezeichnet haben, hingewiesen, worauf sich mir die Frage gestellt hat: Liegt dieser niedrige Prozentsatz an Patienten – 10 Prozent sind wirklich sehr wenig – nur daran, dass sie nicht verfügbar ist oder auch daran, dass Sie die KVT-I bei bestimmten Patienten nicht als indiziert sehen? Die Frage wäre, bei wie vielen Patientinnen und Patienten im

Anwendungsgebiet Sie diese verordnen würden. Vor dem Hintergrund der Nebenwirkungen, die Sie erwähnt haben, wäre die Frage, dass sie möglicherweise bei einigen nicht indiziert ist.

Ich mache hier vielleicht erst einmal Schluss. Ich hätte noch weitere Fragen, aber damit das jetzt nicht zu viel wird, vielleicht erst einmal bis hierhin.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Hager. Das war in der Tat ein ganzer Strauß, der sich sowohl an den pU als auch an die Klinker gerichtet hat. Deshalb würde ich gern als erstem Herrn Dr. Kaskel vom pU das Wort geben, damit er aus seiner Sicht die Fragen beantwortet. Bitte schön, Herr Dr. Kaskel.

Herr Dr. Kaskel (Idorsia Pharmaceuticals Germany): Ich möchte das Anwendungsgebiet kurz klarstellen. Ich glaube, da gab es ein Missverständnis. Es lautet wie folgt: Quviviq wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens drei Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Tagesaktivität meint im englischen Original daytime functioning. Das heißt, es geht hier vor allen Dingen um die Störung des Antriebs und des energetischen Niveaus. Das wollte ich kurz klarstellen. Ich denke, es sind andere im Raum, die die Fragen kompetenter beantworten können als ich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Kaskel. – Von den Klinikern haben sich Herr Kunz, Herr Falkai, Herr Fietze, Herr Bschor und Herr Hajak gemeldet. Herr Kunz, bitte.

Herr Dr. Kunz (Klinik für Schlaf- & Chronomedizin, St. Hedwig-Krankenhaus): Zur Frage nach der Alltagsbeeinträchtigung: Sie stellen lässig die Kernfrage der Schlafforschung der letzten 30 Jahre: Wie können wir die Funktionen von Schlaf tagsüber überhaupt verifizieren? Das ist nicht ganz einfach. Das hört sich banal an, ist aber nicht einfach. Schlafbezogene Atemstörungen messen wir in Schläfrigkeit. Das tritt aber auch nur da auf. Wenn wir über die höheren Funktionen von Schlaf sprechen, sprechen wir von Gedächtniskonsolidierung, von Stärkung des Immunsystems, von metabolischen Zusammenhängen. Aber wir wissen noch nicht einmal zu 100 Prozent genau – Henne oder Ei –, ob die Tagesbeeinträchtigungen, die wir bei mentalen Störungen sehen, wirklich alle nur tagsüber kausal entstehen, oder ob das nicht zum Beispiel auch in weiten Teilen Beeinträchtigungen dadurch sind, dass die Menschen schlicht und ergreifend nachts nicht schlafen.

Vielleicht muss man an dieser Stelle den Zusatz machen: Es steht überall, die Krankenkassen überschlagen sich zu Daten, dass Schlaf soweit im Mittelpunkt steht und dass es notwendig ist, dass wir einmal am Tag herunterfahren. Das ist Unfug. Tagsüber sind wir aktiv, aber wir reagieren auf die schwierigen Dinge, die um uns herum passieren, zum Beispiel hier auf Fragen ordentliche Antworten zu geben, aber wir warten darauf ab. Nachts wird gearbeitet. Da wird die Party unseres Lebens aufgeräumt, da wird repariert und verarbeitet und das nach klaren Schemata. Das hat mit Herunterfahren nichts zu tun. Das müssen wir uns klarmachen.

Das aber am nächsten Tag zu messen, ist nicht ganz einfach. Es gab in der Vergangenheit kein einziges Hypnotikum, das die Tagesaktivität in irgendeiner Form verifiziert hat. Die Patienten wurden morgens gefragt, wie sie geschlafen haben. Es hat keine Arbeit gegeben, die abends geschaut hat, wie sie am Tag nach dem Schlaf funktioniert haben. Das ist hier erstmalig von der Firma Idorsia durchgeführt worden, indem sie ein validiertes Maß herangebracht hat, das am Abend, jeden Abend über zwölf Monate, bei den Patienten erhoben hat, wie es ihnen geht. Gerade da zeigen sie dramatische Effekte und das nicht nach der ersten oder zweiten Nacht guten Schlafs, sondern eigentlich erst nach Wochen, teilweise nach Monaten, weil das Aufräumen eine Weile gebracht hat. Eine Nacht guten Schlafs hilft da nicht. – Das zu der Frage, wie das Ganze funktioniert und wie man die Alltagsbeeinträchtigung messen kann.

Das ist eine sehr komplexe Frage. Ich glaube, dass diese Studien hier nicht nur State of the Art durchgeführt wurden, sondern hier war die Firma Vorreiter. Sie hat etwas gemacht, was bisher niemand gemacht hat. Das ist toll. Das sollte man herausstellen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Falkai, bitte.

Herr Prof. Dr. Falkai (DGPPN): Ich denke, über das Anwendungsgebiet wurde gesprochen. Wir sprechen über eine große Gruppe von Patienten. Ich möchte es noch einmal betonen: Depression 5 Prozent, Angsterkrankung 10 Prozent, Sucht 3 Prozent. Dann sind wir bei 18 Prozent und round about bei einem Fünftel der Bevölkerung. Das ist keine Petitesse.

Zweitens. Im Rahmen einer KVT, die hoffentlich möglichst viele Patienten mit einer Depression – hoffentlich alle – einmal bekommen haben, wird auch das Thema Schlaf angesprochen. Nur zur Erinnerung: Das häufigste Symptom in der Praxis bei einem Nervenarzt, bei einem Psychiater, aber auch in der Klinik sind Schlafstörungen, und das sind Schlafstörungen, die nicht einen oder zwei Tage andauern, sondern über Wochen und Monate immer wieder fluktuierend, aber deutlich die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen.

Nur einmal zur Erinnerung, was wir jetzt haben: Viele bekommen nach wie vor abhängig machende Substanzen. Wir haben bei den Z-Substanzen gedacht, dass sie nicht abhängig machen. Das machen sie doch. Was machen wir alternativ? Wir geben niedrig dosiert ein Antipsychotikum mit all den Nebenwirkungen oder ein Antidepressivum. Beides ist nicht wirklich *lege artis*, aus der Not heraus. Das heißt, es ist wirklich ein Unmet need. Das ist nicht irgendwie, dass man sagt, das haben wir oder haben wir nicht, sondern das ist ganz zentral. Wenn wir wirklich den Verlauf einer großen Menge an Patienten verbessern wollen, brauchen wir eine adäquate Substanz, um die Schlafqualität zu verbessern, und diese Substanz tut das.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Fietze, bitte.

Herr Prof. Dr. Fietze (Charité): Frau Hager, kurz zu Ihren beiden Fragen: Das erste ist das Anwendungsgebiet. In der klinischen Praxis gibt es – und das ist nicht deutschlandspezifisch, sondern weltweit – einen standardisierten Fragebogen zur Schweregradeinteilung der Insomnie. Es gibt leider nur den einen, aber den gibt es immerhin. Das ist der Insomnia Severity Index. Das ist der, der in allen Studien genutzt wird, auch in der vorliegenden Studie von Idorsia, der übrigens nicht nur darauf fokussiert, ob man nachts tatsächlich Schlafprobleme hat, sondern auch Alltagsprobleme inkludiert. Er fragt nach dem Alltag. Er fragt nach der Lebensqualität, sodass man mit dem ISI einen Insomniker sehr gut abdecken kann.

In der klinischen Praxis fragen wir noch viel mehr. Ich möchte nicht im Einzelnen darauf eingehen, aber genau dieser Fragebogen ist verwendet worden, und das ist auch der, nach dem wir uns richten. Da gibt es die milde, moderate und schwere Insomnie. Eine Insomnie, eine chronisch insomnische Störung beinhaltet immer, nicht, dass man nachts zu kurz schläft – kürzer als sechs Stunden – oder nachts wach wird und einmal anderthalb Stunden wach ist und eine Durchschlafstörung hat, sondern inkludiert immer auch die Tagesbefindlichkeit. Wenn die Tagesbefindlichkeit keine Besonderheiten aufweist, werden wir diese Patienten erstens nicht in der klinischen Praxis sehen und zweitens sollten das auch keine Patienten sein, die in Studien eingeschlossen werden. Der ISI berücksichtigt genau dieses Tagesbefinden.

Noch kurz zur KVT-I: Mir persönlich sind keine Studien zur KVT-I bekannt, in die Patienten mit einer schweren insomnischen Störung eingeschlossen wurden, also einem ISI-Score ausschließlich über 21. Die meisten Studien – ich habe noch einmal nachgeschaut – haben Patienten mit einer milden und moderaten chronisch insomnischen Störung oder Insomnie inkludiert oder eingeschlossen. Um auf Ihre Frage zu antworten: In der klinischen Praxis sind das die Patienten, die wir so behandeln oder nachfragen. Wenn jemand kommt und sagt, Doktor, seit drei Monaten schlafe ich nicht mehr so gut, ein-, zweimal in der Woche kann ich nicht ein- oder durchschlafen, dann wird er vornehmlich erst einmal aufgeklärt. Es wird gefragt, ob er Entspannungstechniken, ein KVT-I-Programm, eine App, was auch immer durchgeführt hat. Wenn nicht, dann muss er das machen. Dann wird er eventuell weiterbehandelt.

Der Patient mit einer schweren insomnischen Störung – das habe ich schon gesagt – wird von uns genauso befragt, und ich darf Ihnen sagen – das war meine Aussage vorhin –, geschätzt sind das 99 von 100 Patienten – wir haben dazu auch veröffentlicht – mit einer schweren Störung, die sagen, ja, Doktor, ich habe Entspannungstechniken geübt, ich habe Programme, ich war beim Heilpraktiker, beim Homöopathen, beim Psychotherapeuten. Ich habe mir ein neues Bett, eine neue Matratze, Tropfen, CBD-Öl, was auch immer gekauft, alles ausprobiert. Ich kann tatsächlich nicht mehr ein- und durchschlafen. Das ist damit gemeint, dass ich sagte, dass fast jeder mit einer chronisch insomnischen Störung, von der wir sprechen, irgendeine Form der Verhaltenstherapie hinter sich hat. Wenn nicht, muss er darüber aufgeklärt werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Es folgt Ihnen Herr Professor Bschor von der AkdÄ. Bitte, Herr Professor Bschor.

Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ): Für die AkdÄ ist es wichtig, noch einmal darauf hinzuweisen, warum wir hier zusammensitzen, weil wir ein Verfahren nach der Nutzenbewertung haben. Dafür sind Studien,

die gegen die vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie untersucht haben, relevant. Die AkdÄ teilt die Einschätzung, dass der neuartige Wirkmechanismus von Daridorexant ausgesprochen interessant und spannend ist und wirklich Hoffnungen birgt, aber das ist nicht die Grundlage für unsere Beurteilung, sondern das sind klinische Studien, und weil das gesagt wurde, die KVT-I wurde hier nicht als Vergleichsbehandlung eingesetzt – das waren die Benzodiazepine und Benzodiazepinanaloge –, sondern als Vorbedingung für beide Gruppen.

Frau Hager, zu Ihrer Frage KVT/KVT-I: Das würde ich nicht so stark trennen. Die meisten Patienten, die eine KVT machen, haben weitere psychische Störungen jenseits einer Schlafstörung. Dann wird eine dafür passende Verhaltenstherapie durchgeführt, und wenn die gut gemacht wird, wird dabei auch die Schlafstörung mit adäquaten Techniken adressiert. Wenn doch jemand bei einem Verhaltenstherapeuten oder einer Verhaltenstherapeutin landet, der ausschließlich Schlafstörungen hat, wird der Verhaltenstherapeut eine darauf angepasste Behandlung der Insomnie machen. Da sehe ich keine große Differenz.

Haben alle Patienten mit Schlafstörungen eine KVT gemacht? Nein, auf keinen Fall. Dafür haben wir keine ausreichenden Therapeutinnen und Therapeuten. Wir brauchen diese Behandlungsplätze auch für die Patientinnen und Patienten, die noch schwerer krank sind, die zusätzlich eine sehr schwere Depression, eine sehr schwere Angsterkrankung haben, sich nicht mehr aus dem Haus trauen, die Hände gehen wegen des Waschzwangs kaputt usw. Ich glaube auch nicht, dass das überall so ist wie in der Spezialambulanz von Herrn Fietze, dass alle Patienten so gut gefragt und aufgeklärt werden und das schon mitbringen. Ich glaube, dass es im hausärztlichen Bereich eine absolut relevante Gruppe von Menschen gibt, die sagen, ich schlafe so schlecht, und dann wird das Rezept ausgestellt, ohne dass diese sinnvollen Fragen und Strategien, die Herr Fietze zurecht angesprochen hat, zunächst abgeklärt werden. Insofern glaube ich, das mit den 10 Prozent könnte stimmen.

Der letzte Punkt, den Sie angesprochen haben, ist die Tagesaktivität. Es ist total sinnvoll und berechtigt, dass das in der Indikation für das Daridorexant steht; denn letztlich gibt es keine Normvorgabe, wie viele Stunden man nachts schlafen muss, sondern das Wichtigere ist, ob man tagsüber leistungsfähig ist und seinen Aufgaben und Pflichten nachkommen kann.

Die hier relevante Studie ist die Studie 201. Da konnte sich in den Messungen, die durchgeführt wurden, kein Unterschied im Tagesbefinden zum Zolpidem zeigen. Das waren im Wesentlichen subjektive Messungen mit visuellen Analogskalen zur morgendlichen Müdigkeit, zur Tageswachheit und zur Leistungsfähigkeit. Da gab es keine relevanten Unterschiede, weshalb die AkdÄ der Meinung ist, die Studie 201 sollte man nicht einfach mit diesem formalen Argument – keine KVT-I für alle – vom Tisch wischen. Aber bei der Betrachtung der Ergebnisse ist es mit dem Zusatznutzen nicht so eindeutig.

Die Reduktion der Wachliegezeit ab dem ersten Einschlafen, was als primärer Outcome definiert wurde, ist unter Daridorexant in der Tat kürzer als unter Zolpidem. Das sind zu Beginn der Studie 17 Minuten, die man weniger wach liegt als unter Zolpidem, nach vier Wochen noch 11,5 Minuten. Auf der anderen Seite braucht es länger, bis man einschläft – 7 Minuten, nach vier Wochen 9 Minuten. Man muss nicht überlegen, ob man das verrechnen kann. Ich liege anfangs länger wach, dafür bin ich in der Nacht nicht so viel wach. Das sind dann noch 10 Minuten oder 2,5 Minuten am Ende der vier Wochen in der Reduktion der Wachliegezeit, sodass die AkdÄ denkt, diese Studie 201 zeigt nicht wirklich klar, ob sich dieser Vorteil, der für das Daridorexant aus dem Wirkmechanismus hervorgehen könnte, wirklich zeigen lässt. Abhängigkeit wäre das Rebound, Entzugssymptome, verminderte Stürze. Das wäre dann ein sehr klarer Zusatznutzen, der sich aus der Studie, die hier relevant ist, jedenfalls leider nicht so ableiten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Bschor. – Jetzt ist Herr Professor Hajak an der Reihe, danach Herr Löchle vom pU und danach das IQWiG, und zwar Herr Vervölgyi und Frau Ten Thoren. Bitte schön, Herr Professor Hajak.

Herr Prof. Dr. Hajak (DGPPN): Vielen Dank, Herr Zahn. – Aus Sicht der DGPPN, also der Psychiater ist auch zu betonen, dass wir insomnische Störungen als eine 24-Stunden-Erkrankung wahrnehmen. Es geht auf der einen Seite um verbesserten Schlaf, wenn man aber Patienten befragt – das ist auch die Sicht der Kliniker in dem Bereich –, ist die Tagesleistung einer der wesentlichen Parameter, woran Patienten leiden und wo sie Verbesserung möchten. Jetzt haben wir in der Beurteilung der vorgelegten Studien das Problem, dass das IQWiG notwendigerweise mit einer gewissen Brille über diese Daten blickt. Das heißt, dass Leistungsvorteile, die in manchen Studien stecken, um herauszubekommen, was am Ende für Patienten herauskommt, nicht in Erscheinung treten können.

Man muss sagen, dass diese Tagesaktivität eine insuffiziente Übersetzung aus dem daytime functioning des Amerikanischen ist, was heißt, dass Patienten tagsüber dahin gehend beurteilt werden, ob sie aktiv sind, also wach, nicht schläfrig, dass sie eine gute Stimmung haben und vor allem, dass sie aufmerksam und mit guter kognitiver Leistung am Tag existieren. Man muss als immensen Leistungsvorteil des gesamten Studienportfolios von Idorsia sehen, dass sie eine Skala für diese Tagesaktivität zur Hand genommen haben, die von einer unabhängigen Forschergruppe in den USA, in Pittsburgh, zusammen mit der amerikanischen Zulassungsbehörde entwickelt wurde. Das ist eine hoch validierte, in mehreren Studien in der Qualität beurteilte Skala, die es uns möglich macht, sehr differenziert in die Tagesaktivität, also die Tagesleistungsfähigkeit, hineinzublicken.

Wenn man, wie in der IQWiG-Beurteilung geschehen, die Zeitraster sehr eng ansieht, fällt oft auf, dass, wenn man mit einem Medikament den Schlaf verbessert die Tagesaktivität, also die Verbesserung am Tage, zeitlich hinterherhinkt. Das sieht man, wenn man die gesamte Datenlage zu Daridorexant einmal anschauen möchte, und zwar Werte nach drei Monaten und Werte nach einem Jahr, auch wenn die nicht im Sinne einer Outcome-Studie, sondern als Sicherheitsstudie durchgeführt wurden, dass man hochsignifikante Verbesserungen in dem Bereich Tagesaktivität findet. Wenn ich schon nach einer Woche, nach zwei oder auch nach vier Wochen schaue, werden Werte, die später signifikant werden, noch nicht signifikant sein können. Jeder kann sich vorstellen, wenn ich deshalb in der Aktivität am Tage gestört bin, weil ich schlecht schlafe, braucht der Organismus eine Weile, um sich vom schlechten Schlaf zu erholen und am Tag wieder leistungsfähig zu sein.

Das heißt, aus Sicht der DGPPN ist interessant, was leider nicht im Fenster dieser 201-/202-Studie ist, was in den ersten vier Wochen passiert, sondern danach. Da sieht man ganz andere, deutlich verbesserte Effekte des Medikaments.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich würde jetzt dem pU, Herrn Löchle, das Wort geben. Dann hat Frau Hager eine Rückfrage. Ich weise darauf hin, dass es schon 12 Uhr und das IQWiG auf jeden Fall noch zu befragen ist. Herr Ermisch hat sich auch zu Wort gemeldet. Ich weise ebenfalls darauf hin, dass unser Zeitkontingent jetzt limitiert ist. – Frau Hager mit einer Rückfrage, bitte.

Frau Hager: Ich hatte darauf hingewiesen, dass sich der KVT-I gegenüber sehr kritisch geäußert wurde. Meine Frage war, ob es daran liegt, dass nur diese 10 Prozent der Patientinnen und Patienten, die derzeit mit einer KVT-I behandelt werden, dass die schlecht verfügbar ist, oder ob Sie möglicherweise nicht für 100 Prozent der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine KVT-I indiziert sehen, sondern nur für einen Teil und wenn Sie diesen Anteil vielleicht quantifizieren können. Für welchen Anteil der Patienten kommt eine KVT-I infrage, und wie sind diese charakterisiert?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Dazu hat sich Herr Kunz unmittelbar zu Wort gemeldet.

Herr Dr. Kunz (Klinik für Schlaf- & Chronomedizin, St. Hedwig-Krankenhaus): Man muss sich genau anschauen, was die KVT-I eigentlich ist. Sie besteht in erster Linie aus Schlafhygieneregeln 1 bis 10, die Sie im Internet als einen Satz nachlesen können. Was ist eigentlich Verhaltenstherapie? Das ist ein kleiner Teil. Noch einmal: Es geht um das Verlernen von erlerntem Fehlverhalten und falschen Kognitionen, nämlich dem: Wenn ich heute Nacht nicht schlafen kann, bin ich morgen nicht leistungsfähig. Das ist kurz und findet in drei oder vier Sitzungen statt. Das ist so klein, dass es von den Verhaltenstherapeuten in der Regel nicht gemacht wird, weil es sich nicht lohnt. Ich habe vorhin den Satz gehört, dass es wichtigere Dinge gibt, die die Verhaltenstherapeuten machen müssen, deshalb bieten sie das nicht an. Das wird von denen nicht durchgeführt.

Der Schlafpapst, Herr Zulley, hat das in Regensburg gemacht. Er hat eine richtige Schlafschule gemacht. Wir haben versucht, vor einigen Jahren hier etwas Ähnliches zu installieren. Das wird von wenigen Patienten genutzt, aber die sagen, das war jetzt ein langer Ausflug, den ich gemacht habe, aber so richtig hat das nichts gebracht. Die KVT-I ist eine sehr kurze, pragmatische Herangehensweise. Man muss sich genau anschauen, was da eigentlich passiert. Das kann man nicht so hochhängen. Dass das ein solch gravierendes Störungsbild wie das Nichtfunktionieren des Nervensystems in der Nacht substanziell beeinflussen soll, ist absurd, überhaupt zu denken.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Löchle vom pU, bitte.

Herr Löchle (Idorsia Pharmaceuticals Germany): Ganz kurz, Frau Hager: Über die KVT-I werden wir uns als pharmazeutischer Unternehmer nicht unterhalten. Ich werde kurz an Herrn Dr. Kaskel weitergeben, damit er zu den Analysen von Herrn Dr. Bschor von der AkdÄ unsere Sichtweise zeigt.

Herr Dr. Kaskel (Idorsia Pharmaceuticals Germany): Es geht hier vor allen Dingen um den Endpunkt Gesamtschlafzeit, wie sie selbst berichtet ist. Dieser Endpunkt ist in der 201 umfassend erhoben worden und beurteilbar. Von daher denke ich, dass die Studie 201 durchaus sehr relevante Fragen im Versorgungsalltag beantwortet. Wie Sie gesagt haben, haben wir eine MID berechnet und herausgefunden, dass 55 Minuten, also eine gute Stunde pro Nacht, der entscheidende Vorteil aus Sicht der Patienten ist. Die Patienten haben, was die Nacht angeht, die Gesamtschlafzeit als den wichtigsten Endpunkt identifiziert. Hierzu kann die 201 analysiert werden, und wir sehen deutliche Vorteile, was die Gesamtzeit angeht. Es geht nicht nur um die Minuten im Vergleich zu Zolpidem, sondern um die Gesamtschlafzeit pro Nacht. Da gewinnen Sie unter Daridorexant sieben Stunden pro Woche. Für die 201 sehen Sie die bestverfügbare Evidenz für den Vergleich mit Benzodiazepinen oder Z-Substanzen. Sie sind aus unserer Sicht auf die Erwachsenen über 65 Jahre übertragbar.

Jetzt würde ich gern noch den dritten Punkt bringen. Wir haben gehört, wie wichtig die Studie 301 ist, auch wenn wir hier nur über vier Wochen reden. Wir haben eine Metaanalyse der Studien 201 und 301 gemacht und leiten den Zusatznutzen auf der Basis dieser Metaanalyse nach vier Wochen ab. Es wäre der dringende Wunsch, diese Daten im Sinne der Fragestellung A2 zu berücksichtigen; denn diese zeigen den Zusatznutzen von Daridorexant für die Patienten in dieser Versorgungssituation, die im bundesdeutschen Versorgungskontext auch relevant ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Kaskel. – Herr Vervölgyi vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Auch guten Tag von mir an alle! Was die kognitive Verhaltenstherapie angeht, werde ich mich kurzfassen. Ich habe noch eine Rückfrage an Herrn Kunz, weil Sie eben sagten, das wäre eine sehr kurze, pragmatische Therapie. Ich habe das so verstanden, dass zum Beispiel die Schlafrestriktion über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden muss, um zu sehen, ob die Patienten darauf ansprechen. Das habe ich nicht ganz verstanden. Mir fehlte ein wenig der Zusammenhang.

Was die CBT insgesamt angeht, möchte ich auf Herrn Bschor verweisen, der sagte, wir müssen schauen, ob die Studie die Fragestellung abbildet. Hier ist es so, dass die CBT als Voraussetzung gesehen wurde. Ich habe aus den Stellungnahmen gelernt, dass ungefähr 70 Prozent auf die CBT ansprechen. Die Frage ist: Habe ich andere Patienten, nachdem ich die CBT durchgeführt habe, als wenn ich sie nicht durchgeführt hätte? Das könnte man in einer Studie prüfen, indem ich mir die Subgruppenanalysen nach solchen Patienten anschau, die vorher eine hatten und die, die keine hatten. Das geht aber in der Studie 201 nicht, weil sie die entsprechenden Informationen nicht erhoben hat. Vielmehr ist es so, dass Patientinnen und Patienten, die in den vier Wochen vor Einschluss in die Studie eine entsprechende Therapie hatten, aus der Studie ausgeschlossen wurden. Das deutet eher darauf hin, dass man versucht hat, Patienten zu identifizieren, die keine CBT hatten. Das scheint mir vor dem Hintergrund dessen, dass die CBT immerhin in den Leitlinien prominent empfohlen wird, nicht der richtige Weg zu sein.

Ich habe noch eine andere Frage. Sie betrifft das zweite Argument, das wir hatten, nämlich die Studiendauer. Ich habe eben von Herrn Hajak gelernt, dass die Studie 201 mit ihren vier Wochen Beobachtungsdauer nicht ausreichend ist, um einen vernünftigen Vergleich zu machen. Das sehen wir auch so. Deshalb ist die Frage, ob es nicht eine längere Studiendauer braucht, um genau diese Effekte, die man sich zum Beispiel bei der Tagesaktivität vorstellt und wünscht, entdecken zu können. Die EMA sagt, man braucht Studien von mindestens sechs Monaten, und die liegt hier einfach nicht vor.

Die Studie 301, um noch auf das einzugehen, was Sie gerade sagten, Herr Kaskel, ist nicht im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die hilft uns an der Stelle nicht weiter.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, dazu Stellung zu nehmen. Bitte, Herr Löchle.

Herr Löchle (Idorsia Pharmaceuticals Germany): Ich mache den ersten Aufschlag. Zum einen ist zu sagen, Herr Vervölgyi, Sie haben sehr recht. Wir haben zum einen Studien, die eine Gesamtdauer bis zu 52 Wochen haben, gemacht. Leider behandeln wir heute nur die 28 Tage. Innerhalb der 28 Tage haben wir die einzige Studie 201, die den Vergleich mit Zolpidem, der vom G-BA gewünschten zweckmäßigen Vergleichstherapie, hat. Wenn wir die Gruppe der Patienten, die keine Vortherapie erhalten haben, als Gruppe A2 akzeptieren, ist die Studie 301 durchaus ansetzbar. Wir haben dazu die Metaanalyse eingereicht. Dann kommen wir über das Problem, dass eine KVT-I-Vorbehandlung nicht gegeben wurde, hinweg. In der Studie 301 wurden Patienten gefragt, ob eine KVT-I durchgeführt

wurde. Die KVT-I wurde auch nicht ausgeschlossen, sondern konnte weitergemacht werden. Dies war allerdings nur bei einer sehr begrenzten Anzahl von Patienten der Fall. Ich verweise auf die Kliniker.

Aus diesem Grund können wir daraus keine Analysen fahren, ob eine Vorbehandlung oder eine Nachbehandlung mit einer KVT-I eine Veränderung in der Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate der Fall war. Wir sind ein wenig – jetzt muss ich das englische Wort Catch-22 verwenden – in einem Teufelskreis. Wir haben die 201 innerhalb der 28 Tage, die wir heute verhandeln, und wir haben die 301, leider eine Zwölf-Wochen-Studie, die nicht in diesen Zeitraum passt und sich mit Placebo vergleicht, weil das für die zwölf Wochen die einzig zugelassene Substanz ist.

Herr Dr. Kaskel (Idorsia Pharmaceuticals Germany): Ich möchte betonen, dass sich die Metaanalyse, die wir für die Fragestellung A2 gemacht haben, genau diese vier Wochen angeschaut hat. Das heißt, wir haben zusätzliche Daten generiert, die eigentlich so nur AMNOG-spezifisch erhoben wurden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau ten Thoren vom IQWiG, bitte.

Frau Dr. ten Thoren: Guten Tag! Ich habe eine Frage vor dem Hintergrund der Patientenpopulation, also der Zielpopulation. Es war so, dass im Dossier die Zielpopulation über eine Routinedatenanalyse erhoben wurde. Jetzt sind verschiedene Aussagen gefallen, dass es sich um eine große Gruppe von Patientinnen und Patienten handelt, die ins Anwendungsgebiet fallen, unter anderem Patientengruppen wie Demenz, neurologische Erkrankungen usw., die zum Anwendungsgebiet zählen. Vor dem Hintergrund habe ich die Frage an die Kliniker, ob der Diagnosecode G47.0 nach ICD 10 aus Ihrer Sicht Patientinnen und Patienten umfasst, die ins Anwendungsgebiet fallen können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Fietze, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Fietze (Charité): Ich wollte kurz auf die Frage von Frau Hager eingehen, weil KVT in jeder Frage und Antwort irgendwie eine Rolle spielt. Es gibt Umfragen von allen Krankenkassen, DRK, Barmer, TK, Knappschaft, AOK, wie schlecht Deutschland schläft, und dort wird von einer Prävalenz von bis zu 60, 70 Prozent der arbeitnehmenden Bevölkerung gesprochen.

In der Medizin gehen wir davon aus, dass ein Drittel der erwachsenen Bevölkerung eine insomnische Störung hat oder insomnische Symptome kennt. Irgendetwas zwischen fünf und zehn haben eine moderate bis ausgeprägte chronische behandlungsbedürftige Schlafstörung. Das ist die, worüber wir sprechen. Das sind die mit einem ISI-Score von über 14. 7 bis 14 ist mild, darüber ist moderat, ab 21 schwer. Das ist die Gruppe, von der wir sprechen, die am Tage in der Form beeinträchtigt sind, wie wir das gerade besprochen haben.

Als Zweites kurz ein Votum für die Studie 201, einmal weg von der KVT, sondern hin zur Vergleichssubstanz Zolpidem. Wir wissen alle, dass Zolpidem das meistverschriebene Non-Benzo ist, weil es schon seit 30 Jahren auf dem Markt ist. Viele Hausärzte kennen dieses Präparat. Es ist leider nur ein Einschlafmittel, und Daridorexant ist das Ein- und Durchschlafmittel. Das hat die Studie im Vergleich zur Therapie, die wir seit Jahren anwenden, die zurecht die Vergleichstherapie ist, gezeigt, es ist geeignet, durchschlaffördernd zu wirken. Genau das brauchen wir. Wir brauchen ein Ein- und Durchschlafmittel für Junge und für Alte. – Damit möchte ich weitergeben. Die Zeit ist begrenzt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich bitte darum, dass jemand von den Klinikern die Frage des IQWiG beantwortet. Die Frage von Frau ten Thoren ist nicht beantwortet. Wer kann das tun, bitte? – Herr Kunz hat sich gemeldet. Bitte schön.

Herr Dr. Kunz (Klinik für Schlaf- & Chronomedizin, St. Hedwig-Krankenhaus): Die Antwort lautet ganz klar ja. Wir bewegen uns jetzt in ICD 11, und das ist eine andere Operationalisierung. In ICD 10 war es so, dass, wann immer eine mentale Störung plus eine Schlafstörung vorlag, das als Symptom der übergeordneten psychiatrischen Störung anzusehen ist. Das ist in ICD 11 anders gemacht worden. Ob das der Weisheit letzter Schluss in ICD 12 sein wird, weiß ich noch nicht so genau. Aber Stand jetzt bedeutet das, dass wir all diese Patienten auch als insomnische Störung ansehen und behandeln müssen.

Nach dem Unterton, der darin ist – sollten sogar Patienten mit Demenz so behandelt werden? – es gibt sehr klare Hinweise für Orexinantagonisten, dass sie eventuell einen kausal positiven Einfluss auf demenzielle Syndrome haben. Es ist sehr aufregend, in welche Richtung diese Substanzen stoßen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Es gibt noch folgende Fragen, nach denen ich zum Schluss kommen möchte: Vom pharmazeutischen Unternehmer hat sich Herr Kaskel gemeldet, danach

Herr Ermisch und Frau Teupen. Danach schließe ich die Liste der Stellungnehmer. Zunächst Herr Dr. Kaskel, bitte.

Herr Dr. Kaskel (Idorsia Pharmaceuticals Germany): Wir sind bezüglich des ICD 10 in einer sehr schwierigen Situation; denn der bildet die chronisch insomnische Störung im Regelfall nicht ab. Wir müssen mit dem arbeiten, was da ist. Wenn wir die Voraussetzungen für die G47 lesen, sind das akute Insomnien, also episodische oder paroxysmale Insomnien, die organisch sind. Das ist nach meinem Dafürhalten keine chronisch insomnische Störung. Das bitte ich zu bedenken. Ich bin ein großer Freund davon, darüber zu diskutieren, den ICD 11 in Deutschland schneller zu implementieren, als das derzeit vorgesehen ist. Dann hätten wir das Problem gelöst. Dann hätten wir verfügbare Daten, die digitalisierbar sind und die eine Analyse ermöglichen. Aber derzeit schwimmen wir im Nebel. So, wie die G47 in Deutschland – nicht in den USA, aber in Deutschland – definiert ist, denke ich, ist es nicht zielführend, diese hier einzupreisen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Ermisch vom GKV-Spitzenverband hat das Wort. Bitte schön.

Herr Dr. Ermisch: Die Diskussion kreist jetzt ein wenig um die Frage: wir bewerten hier die Kurzzeittherapie, und es wird von verschiedenen Seiten gesagt, so richtig könnte man die Effekte erst bei Langzeitstudien betrachten. Die EMA-Anforderungen für Langzeiteffekte wurden genannt, all sowas. In die Richtung würde ich gern fragen: Wie ist allgemein die Einschätzung der Sinnhaftigkeit einer Langfristtherapie? Wir haben in der Vergangenheit immer grundsätzlich die Diskussion der Gefahr der Medikalisierung geführt. Wir hatten jetzt das Arznei-Telegramm aus dem Januar, das recht deutlich die Hinweise auf Reboundphänomene und Suizidalität für die Substanz dargestellt hat. Gleichzeitig haben wir die Aussagen der Fachinformation und im Arzneimitteltelogramm aufgegriffen, was das Missbrauchspotenzial angeht, wo auf der einen Seite bei den Studienteilnehmern kein Missbrauchspotenzial gesehen wurde, andererseits die Likingskala sehr ähnlich zu Zolpidem war, wenn man entsprechend prädisponierte Patienten mit höheren Dosen gesehen hat, was zum Missbrauch gehören würde. Wie schätzen Sie die Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit einer längerfristigen Therapie überhaupt ein?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dazu hat sich Herr Hajak gemeldet. Ich werde nicht mehr sehr viele zulassen, weil wir schon weit über die Zeit hinaus sind. – Herr Professor Hajak, bitte.

Herr Prof. Dr. Hajak (DGPPN): Nach Ansicht der meisten Kliniker ist die Langzeittherapie tatsächlich die Lücke. Wir haben gute Medikamente. Wenn man ein, zwei Nächte schlecht schläft, kann man sich mit einer Z-Substanz – das kennt jeder – in den Schlaf kicken lassen. Der Unterschied dieses Medikaments ist, dass es diese Akutwirkung in diesem Umfang nicht so sehr hat, wie wir uns das wünschen würden. Es hat zum Beispiel in der Schlaflatenz keine so starke Verkürzung im Unterschied zu Zolpidem, dass man da einen Riesenvorteil sehen würde, sondern es geht mehr darum, was im Bereich weniger oder mehrerer Wochen passiert.

Wir wissen aus den vorhandenen Studiendaten, dass es, wenn man drei Monate behandelt, keinen signifikanten Rebound gibt, das heißt, eine Verschlechterung der Substanzeffekte unter den Ausgangswert. Das Ganze hat sich auch nach dem Absetzen nach einem Jahr nicht gezeigt. Die Placebowerte sind genauso hoch wie bei der aktiven Substanz gewesen. Das heißt, man muss dieses Problem Rebound ausschließen, und das ist das Entscheidende, um in eine Abhängigkeit von einem Schlafmittel zu kommen. Das bedeutet, wenn ich wieder so schlecht wie am Anfang oder schlechter werde, ist der Drang, die Substanz unsinnig weiter zu nehmen, erhöht. Ich denke, die Datenlage ist relativ eindeutig, dass man das bei diesem Mechanismus einfach abhaken kann.

Gleichzeitig sehen wir bei vielen Patienten, die wir seit Jahrzehnten behandeln – nach 30 Jahren Schlafmedizin –, dass der Großteil derer, die Medikamente wie Z-Substanzen bekommen, diese einfach weiter nehmen. Das sagen auch die Daten der entsprechenden Krankenkassen, die sagen, das ist das Problem. Ich habe ein Medikament mit einer Zulassung für 14 Tage, und de facto ist eine Weiterverschreibung über Jahre bei den Patienten gegeben. Wenn sie die Medikamente absetzen, bekommen sie akute Entzugserscheinungen im Sinne eines körperlichen Entzugs. Das ist vom Mechanismus dieser Substanz nicht zu erwarten und aus den Daten auch nicht abzuleiten, wie ich gerade gehört habe, dass man das sehen würde.

Die Like-Situation ist immer die große Frage, wie eine Like-Skala bewertet wird. Sagt die Likeskala, das ist ein Medikament, das ich gern einmal wieder nehmen würde, aber es ist etwas anderes, als wenn es mir zum Beispiel einen Traumzustand macht, ein Abschweben. Liking ist etwas anderes, wenn man es

im Drogensektor sieht. Wenn man die Drogenkriterien des Likes anschaut, sind die niedrig, bei Daridorexant bei null. Das ist kein Medikament, das den Menschen gefällt. Warum ist es das nicht? Weil es nicht stark anxiolytisch wirkt und keine Traumzustände produziert. Es ist ein reiner Arousalreduzierer. Das heißt, wenn man im tiefen Hirnzentrum erregt ist, wird das heruntergefahren. Das kann nur positiv sein und nicht zum Missbrauch führen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich bitte als Nächste Frau Teupen um ihre Frage.

Frau Teupen: Ich habe die Frage an den Hersteller, ob er daran gedacht hat, die Lebensqualität zu erheben. Die haben Sie, glaube ich, nicht erhoben. Mich interessiert, was Ihre Gründe dafür waren. Vielleicht noch zur KVT: Ich möchte auf ein Innovationsprojekt des G-BA hinweisen, in dem die KVT mittels Internet und APP-basiert in einem Stufenmodell, das mit fast 400 Millionen Euro gefördert wird, durchgeführt wird, sodass an erster Stelle die hausärztlichen Leistungen in der Schlafhygiene vielleicht in Zukunft wichtiger werden. Warum haben Sie die Lebensqualität nicht erhoben?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das?

Herr Dr. Kaskel (Idorsia Pharmaceuticals Germany): Es ist tatsächlich so, dass wir keine Daten zur Lebensqualität erhoben haben. Wir haben patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität erhoben und das sehr ausführlich, einerseits durch das Schlaftagebuch, das validiert ist, und andererseits durch den IDSIQ, der die Tagesproblematik abfragt. Im Übrigen haben wir hier ein Medikament, in dem zwei von drei in der Fachinformation verzeichnete Endpunkte patientenberichtet sind. Ich möchte das noch einmal in Erinnerung bringen. Sowohl die Gesamtschlafzeit als auch die Tagesschläfrigkeit sind im Label und von der EMA als patientenrelevant im Label drin. Wer hätte 2011 gedacht, dass wir solche Produkte bekommen? Das möchte ich noch einmal in Erinnerung rufen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Haben Sie vielen Dank, Herr Dr. Kaskel. – Die Anhörung dauert jetzt bereits 82 Minuten. Wir kommen zum Ende. Herr Löchle, Sie haben die Gelegenheit, Ihre Position zusammenzufassen, wenn Sie wollen. Sie haben das Wort, bitte schön.

Herr Löchle (Idorsia Pharmaceuticals Germany): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses! Vielen Dank für die sehr intensive und sehr konstruktive Diskussion. Ich bin sicher, dass wir Sie heute vom Zusatznutzen von Quviviq überzeugen konnten; denn über 28 Tage liegt in der Studie 201 die bestverfügbare Evidenz gegenüber der von Ihnen festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Zolpidem vor. Außerdem ist der Evidenztransfer für 65 Jahre durchführbar. Da zwei von drei Patienten im deutschen Versorgungskontext keine medikamentöse Therapie erhalten, ist Quviviq hierfür basierend auf der Metaanalyse der Studien 201 und 301 eine Therapie mit erheblichem Zusatznutzen. – Ich bedanke mich bei allen Beteiligten und wünsche einen weiteren schönen Montag.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für diese Stellungnahme. Ich bedanke mich bei allen Teilnehmern, insbesondere bei den Klinikern, für die vielen ausführlichen Darstellungen und Antworten. Sie können sicher sein, dass diese in die weiteren Beratungen des Arzneimittelausschusses einfließen werden. Ich bedanke mich ganz herzlich bei allen und schließe jetzt die Anhörung. Ich wünsche allen einen schönen Tag. Die Anhörung ist geschlossen. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 11:25 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: 2021-B-281 Daridorexant

Stand: Oktober 2021

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, Beschluss vom 20. November 2020

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

Verfahren nach § 35a SGB V: Es liegen keine Beschlüsse vor.

Verordnungseinschränkung nach AM-RL; Anlage III; Nr. 32:

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

- ausgenommen zur Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen

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

Eine längerfristige Anwendung von Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa ist besonders zu begründen.

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.

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

Daridorexant
[Schlaflosigkeit bei Erwachsenen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	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	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Zulassungsantrag:</u> Daridorexant ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit, um den Schlaf und die Tagesbefindlichkeit zu verbessern.
Benzodiazepine	
Lormetazepam N05CD06 Generisch z.B. Lormetazepam- ratiopharm® Tabl.	Dieses Arzneimittel ist ein Hypnotikum. • 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. [...] <i>Patienten über 60 Jahre und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand, besonders mit Atem- und Kreislaufinsuffizienz oder hirnnorganischen Veränderungen erhalten initial 0,5 mg Lormetazepam, bei unzureichender Wirkung kann eine schrittweise Dosiserhöhung vorgenommen werden.</i> (Stand: April 2018) 4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <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> <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>
Flurazepam N05CD01 Generisch z.B. Flurazepam Real Tabl.	– Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen Hinweis: Die Behandlung mit Benzodiazepinen ist nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angezeigt. <i>Bei älteren Patienten, geschwächten Patienten und Patienten mit hirnnorganischen Veränderungen ist die Dosierung zu reduzieren (siehe Kapitel 4.2). Aufgrund der muskelrelaxierenden Wirkung besteht eine erhöhte Sturzgefahr und damit verbunden die Gefahr von Frakturen.</i> (Stand: Mai 2018)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	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 kritische Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen.</i>
Triazolam N05CD05 Halcion® Tabl.	Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen. Triazolam ist aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit insbesondere bei Einschlafstörungen angezeigt. <i>Bei älteren und geschwächten Patienten ist Vorsicht geboten. Ältere oder geschwächte Patienten sollten reduzierte Dosen erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Bei älteren Patienten ist wegen der erhöhten Sturzgefahr, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen, Vorsicht geboten.</i> (Stand: Mai 2021) 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>
Nitrazepam N05CD02 Generisch z.B. Mogadam Tabl.	– Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen Hinweis: Die Behandlung mit Benzodiazepinen ist nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angezeigt. [...] <i>Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)</i> <i>Eine verstärkte Intensität und eine erhöhte Inzidenz von ZNS Toxizität wurde bei älteren Patienten speziell bei höheren Dosierungen beobachtet. Daher sollte die Dosierung von Mogadan bei älteren Patienten 5 mg nicht übersteigen (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund der muskelrelaxierenden Wirkung besteht die Gefahr von Stürzen und daraus resultierenden Hüftfrakturen speziell bei älteren Patienten beim nächtlichen Aufstehen.</i> (Stand: Mai 2020) 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</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<i>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>
Temazepam N05CD07 Generisch z.B. CT Kapseln	Planum wird angewendet bei Erwachsenen zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen. Benzodiazepine sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden. <i>Ältere Patienten (≥65 Jahre)</i> <i>Bei älteren Patienten ist wegen der Sturzgefahr, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen, Vorsicht geboten.</i> (Stand: Sept 2018) 4.2 Dosierung und Art der Anwendung <i>[...]</i> <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>
Brotizolam N05CD09 LENDORMIN Tabl.	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. (Stand: Juni 2018) 4.2 Dosierung und Art der Anwendung <i>[...]</i> <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>
Flunitrazepam N05CD03 Rohypnol Tabl.	Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen. (Stand: Okt 2018) 4.2 Dosierung und Art der Anwendung <i>[...]</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<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.</i> <i>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>
Midazolam N05CD08 generisch z.B. Midazolam- ratiopharm®	Bei Kindern und Erwachsenen [...] • zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen, insbesondere von Einschlafstörungen (Stand: Dez 2020) <i>Besondere Vorsicht ist bei der Gabe von Midazolam bei Risikopatienten geboten:</i> — <i>Patienten über 60 Jahre [...]</i> <i>Die Dosierung bei diesen Risikopatienten muss niedriger sein (siehe Abschnitt 4.2), außerdem müssen sie ständig auf frühe Anzeichen von Änderungen der Vitalfunktionen überwacht werden.</i> <i>Keine Angabe zu maximaler Einnahmedauer</i>
Lorazepam N05BA06 Generisch z.B. Lorazepam- Neuraxpharm® Tabl.	- Symptomatische Kurzzeitbehandlung von Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen sowie dadurch bedingten Schlafstörungen. [...] Hinweis: Nicht alle Angst-, Spannungs- und Erregungszustände oder Schlafstörungen bedürfen einer medikamentösen Therapie. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder eine Behandlung der Grunderkrankung behoben werden. Angst- und Spannungszustände infolge von gewöhnlichem Alltagsstress sollten normalerweise nicht mit einem Tranquilizer behandelt werden. Der Einsatz von Lorazepam als Schlafmittel erscheint nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig Benzodiazepin- Wirkungen am Tag erwünscht sind. <i>Bei älteren oder geschwächten Patienten sollte die initiale Tagesgesamtdosis um ca. 50 % gesenkt werden. Die Dosis ist entsprechend der erforderlichen Wirkung und der individuellen Verträglichkeit einzustellen.</i> <i>Ältere Patienten</i> <i>Zu Beginn der Therapie sollte der behandelnde Arzt die individuelle Reaktion des Patienten auf das Medikament kontrollieren, um evtl. relative Überdosierungen möglichst schnell erkennen zu können. Ältere Patienten reagieren möglicherweise empfindlicher auf die Wirkung von Lorazepam und</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

sollten deshalb während der Therapie häufiger kontrolliert werden. Bei älteren Patienten ist wegen der Sturzgefahr, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen, Vorsicht geboten.
(Stand: Nov. 2013)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

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.

Oxazepam
N05BA04
Generisch
z.B. Oxazepam-
ratiopharm Tabl.

Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen.
Zur symptomatischen Behandlung von Durchschlafstörungen.

Ältere oder geschwächte Patienten sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atmungsschwäche erhalten in der Regel die Hälfte der oben angegebenen Dosierung, d. h. zur Nacht 5 mg Oxazepam. Im Bedarfsfall kann die Dosis auf 10 – 15 mg Oxazepam erhöht werden.

Ältere und geschwächte Patienten sowie Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen

Bei älteren und geschwächten Patienten sowie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und/ oder Hypotonie, die auf Benzodiazepine oft stärker als erwünscht ansprechen, sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, ist die Verordnung sorgfältig abzuwägen. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Gegebenenfalls sollte die Dosis verringert oder Oxazepam abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Obwohl eine Blutdrucksenkung nicht häufig auftritt, sollte Oxazepam mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen ein Blutdruckabfall kardiale Komplikationen auslösen könnte. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten.

Bei älteren Patienten ist wegen der Sturzgefahr, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen, Vorsicht geboten.

(Stand: Sept 2018)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[...]

Bereits die tägliche Anwendung über wenige Wochen ist mit der Gefahr der Abhängigkeitsentwicklung verbunden. Die Behandlungsdauer sollte in Abhängigkeit von der Indikation so kurz wie möglich gehalten werden. Eine maximale Behandlungsdauer von 4 Wochen sollte nicht überschritten werden. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne eine Beurteilung des Zustandsbildes und eine kritische Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen. Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet (siehe unten).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Chlordiazepoxid N05BA02 Librium®	Librium® Tabs wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen bei Erwachsenen. Die Anwendung von Librium® Tabs bei behandlungsbedürftigen Schlafstörungen, die durch Angst, Spannung und Erregung bedingt sind, ist nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig tagsüber die Benzodiazepin-Wirkung erwünscht ist. Hinweis: Nicht alle Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände bedürfen einer medikamentösen Therapie. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder eine Therapie der Grundkrankheit beeinflusst werden. (Stand: März 2020) 4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Nach zweiwöchiger täglicher Einnahme ist vom behandelnden Arzt unter schrittweiser Verringerung der Dosis abzuklären, ob die Gabe von Librium® Tabs weiterhin indiziert ist.</i>
Non-Benzodiazepin-Agonisten	
Zopiclon N05CF01 Generisch z.B. Zopiclon-CT Tabl.	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen. Zopiclon sollte nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden. <i>Ältere Patienten</i> <i>Bei älteren oder geschwächten Patienten sollte die Behandlung mit 3,75 mg Zopiclon als Tagesdosis begonnen werden.</i> (Stand: April 2018) 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>
Zolpidem N05CF02 Generisch z.B. Zolpidem AbZ Tabl.	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. <i>Spezielle Patientengruppen</i> <i>– Ältere oder geschwächte Patienten sollten eine niedrigere Dosis erhalten: siehe empfohlene Dosierung (Abschnitt 4.2). Bedingt durch die muskelrelaxierende Wirkung besteht besonders bei älteren Patienten das Risiko, sich bei nächtlichem Aufstehen durch Sturz eine Fraktur des Hüftgelenks zuzuziehen.</i> (Stand: Juli 2018)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

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.

Eszopiclon N05CF04 Lunivia®	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.
-----------------------------------	--

Sedierende Neuroleptika

Melperon N05AD03 generisch z.B. Melperon-AbZ	Zur Behandlung von Schlafstörungen , Verwirrheitszuständen und zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen, insbesondere bei – Patienten der Geriatrie und Psychiatrie – Psychosen, Oligophrenie, organisch bedingter Demenz, Psychoneurosen (wenn Tranquilizer wegen Unverträglichkeit oder Abhängigkeits-gefahr nicht angewendet werden können) – Alkohol-Krankheit (Stand: Nov. 2015) 4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] 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.
Pipamperon N05AD05 Generisch z.B. Pipamperon- Neuraxpharm® Tabl.	Als schwach potentes Neuroleptikum bei - Schlafstörungen , insbesondere bei geriatrischen Patienten, - psychomotorischen Erregungszuständen. Ältere Patienten können möglicherweise besonders empfindlich reagieren, insbesondere hinsichtlich extrapyramidaler Nebenwirkungen. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten mit niedrigeren Dosen, z. B. der Hälfte der initialen Erwachsenenendosis, einschleichend zu beginnen und diese langsam bei regelmäßiger Blutdruckkontrolle zu steigern (siehe Abschnitt 4.2).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	(Stand: April 2018) <i>Keine Angaben zur max. Einnahmedauer</i>
Promethazin R06AD02 z.B. Promethazin Neuraxpharm® Tropfen	Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen. Promethazin-neuraxpharm kann indiziert sein, wenn therapeutische Alternativen nicht durchführbar sind oder nicht erfolgreich waren, bei: - Übelkeit und Erbrechen - Schlafstörungen bei Erwachsenen (Stand: Nov 2015) 4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Bei Unruhe- und Erregungszuständen sollte die Anwendung von Promethazin-neuraxpharm auf einzelne Gaben oder wenige Tage beschränkt werden.</i>
Andere Sedativa - Antihistaminika	
Diphenylhydramin N05CM20 generisch z.B. Betadorm-D	Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen. Sedativa/Hypnotika sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden. Betadorm-D wird angewendet bei Erwachsenen. (Stand: Okt 2020) 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>
Doxylamin R06AA09 z.B. SchlafTabs Ratiopharm	Medikamentös behandlungsbedürftige Ein- und Durchschlafstörungen. Hinweis: Nicht alle Schlafstörungen bedürfen einer medikamentösen Therapie. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können 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: Sept 2014) 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	[...] 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.
Hydroxyzin N05BB01 Generisch z.B. ATARAX® Tabletten	Symptomatische Behandlung von Angst- und Spannungszuständen bei Erwachsenen; nicht-psychotische emotional bedingte Unruhezustände. • Ein- und Durchschlafstörungen, sofern sie nicht Folgeerscheinung anderer, behandlungsbedürftiger Grunderkrankungen sind. [...] Hinweis Nicht alle Angstzustände oder Schlafstörungen bedürfen einer medikamentösen Therapie. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder eine Therapie der Grundkrankheit beeinflusst werden. (Stand: Dez. 2016) Bei akuten Schlafstörungen ist die Behandlung möglichst auf Einzelgaben zu beschränken.
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. (Stand: Dez 2020) 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.
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. (Stand: Okt. 2014) 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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Weitere

L-Tryptophan N06AX02 z.B. L-Tryptophan- ratiopharm®	Anwendungsgebiete – fördert die Schlafbereitschaft – erleichtert das Einschlafen bei Schlafstörungen (Stand: Dez. 2014) 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>
--	--

Clomethiazol N05CM02 Distraneurin® Kapsel Mixtur	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) <i>Keine Angaben zur maximalen Einnahmedauer.</i>
--	--

Sedierende Antidepressiva

Trimipramin N06AA06 Generisch z.B. Trimipramin- Ratiopharm	Depressive Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) mit den Leitsymptomen Schlafstörungen, Angst und innere Unruhe. (Stand: Okt 2020)
Doxepin N06AA12 Generisch z.B. Doxepin- ratiopharm	– Depressive Erkrankungen – Angstsyndrome – Leichte Entzugssyndrome bei Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit – Unruhe, Angst oder Schlafstörungen im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen oder leichten Entzugssyndromen <i>Ältere Patienten</i> <i>Bei älteren Patienten ist das Risiko von Nebenwirkungen erhöht. Da diese Patienten außerdem oft deutlich niedrigere Dosen benötigen und häufig schon bei der Hälfte der üblichen Tagesdosen einen zufriedenstellenden Behandlungseffekt zeigen, ist die Dosierung sorgfältig anzupassen.</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

(Stand: Okt 2020)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-281 (Daridorexant)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 23. September 2021

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	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	18
Referenzen	20

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BT	behavioral treatment
CBT	cognitive behavioral therapy
CBT-I	Cognitive behavioral therapy for insomnia
CT	cognitive therapy
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
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
NMA	Netzwerkmetaanalyse
OR	Odds Ratio
PI	paradoxical intention
PSQI	The Pittsburgh Sleep Quality Index
RE	Relaxation
RR	Relatives Risiko
SC	stimulus control therapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOL	sleep onset latency
SQ	subjective quality of sleep
SRT	sleep restriction therapy
TRIP	Turn Research into Practice Database
TST	total sleep time
WASO	wake time after sleep onset
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Schlaflosigkeit* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 03.09.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1382 Quellen. 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 Quellen 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 12 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Sys, J. et al., 2020 [8].

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.

Kwon, C. Y. et al., 2020 [3].

Non-pharmacological Treatment for Elderly Individuals with Insomnia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.

Fragestellung

To determine the comparative advantage of the effectiveness and acceptability of non-pharmacological interventions available for elderly individuals with insomnia.

Methodik

Population:

- people with a minimum age of 60 years, with the diagnosis of insomnia

Intervention:

- non-pharmacological interventions: cognitive behavioral therapy (CBT), behavioral treatment (BT) including multi-component behavioral treatments for insomnia, sleep hygiene only (including sleep education), sleep restriction only, stimulus control only, relaxation therapy (including meditation), exercise (including walking and weight training), Tai Chi (including qigong), and acupuncture (including acupressure).

Komparator:

- Placebo, no treatment, or active controls, including conventional medication, were allowed as control interventions. The inclusion for conventional medication was as follows according to the Cochrane NMA review protocol of pharmacological treatments for insomnia: antidepressants (amitriptyline, doxepin, mirtazapine, and trazodone), benzodiazepines (brotizolam, clonazepam, diazepam, estazolam, flunitrazepam, flurazepam, haloxazolam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, midazolam, nimetazepam, nitrazepam, quazepam, rilmazafone, temazepam, and triazolam), benzodiazepine-like agents (eszopiclone, zaleplon, zolpidem, and zopiclone), melatoninergic drugs (melatonin and ramelteon), and orexin receptor antagonists (suvorexant). For the combined treatment study, up to two combinations of defined interventions for the intervention group and control group (e.g., CBT-I plus walking, relaxation plus benzodiazepines) were allowed. In multi-arm trials, study groups assessing interventions other than those mentioned above were not eligible.

Endpunkte:

- Sleep quality, Acceptability measured by drop-outs for any reason, Drop-outs because of any adverse event (AE), sleep onset latency (SOL), wake time after sleep onset (WASO), and total sleep time (TST), AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Comprehensive searches in 13 medical databases were performed to find relevant randomized controlled trials (RCTs) up to August 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twenty-eight RCTs involving 2,391 participants

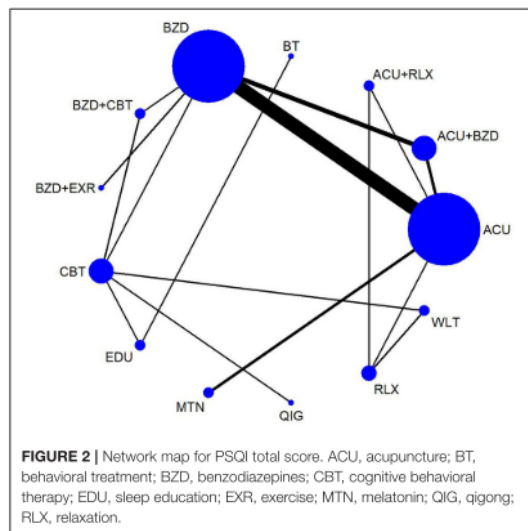
Charakteristika der Population:

- The mean sample size of included RCTs was 85.39, and the range of participants' ages ranged from 63 to 85. Five studies (17.86%) were conducted in America, while 22 (78.57%) were conducted in China, and the remaining one (3.57%) in Iran. Twenty studies (71.43%) described the mean disease duration, ranging from 3 months to 18 years. Nineteen studies (67.86%) described the participants' baseline PSQI total scores, ranging from 9 to 17 points. Converting 1 month and 30 days to 4 weeks, the average treatment duration in the included studies was 6 weeks, except for one study with an unclear treatment duration. One study (3.57%) was a four-arm study, six studies (21.43%) were three-arm studies, and the remaining 21 studies (75%) were two-arm studies.

Qualität der Studien:

- The GRADE levels of NMA for the PSQI total score were mostly moderate to low. The GRADE levels of NMA for drop-outs for any reason were generally low. The main reasons for downgrading were the risk of bias and imprecision of the meta-analyzed results.

Studienergebnisse:



- Compared to wait-list, acupuncture (standardized mean difference -4.37 , 95% confidence interval -8.53 to -0.12), acupuncture combined with benzodiazepines (-5.20 , -9.82 to -0.57), behavioral therapy (-10.44 , -17.31 to -3.58), benzodiazepines (-4.28 , -8.45 to -0.11), benzodiazepines combined with cognitive behavioral therapy (CBT) (-7.18 , -12.17 to -2.19), and CBT (-4.93 , -8.63 to -1.22) showed significant superiority in their effectiveness.
- No significant comparative superiority or inferiority was found in terms of acceptability.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In terms of effectiveness in PSQI total score, compared to wait-list, acupuncture, acupuncture combined with benzodiazepines, BT, benzodiazepines, benzodiazepines combined with CBT, and CBT showed superior benefits. Importantly, combined treatments, including benzodiazepines combined with CBT or with acupuncture, were generally superior to other monotherapies. In terms of acceptability, there was not enough data to conclude. In terms of safety, there was limited evidence that acupuncture is overall safe than pharmacological interventions. However, most of the RCTs included had methodological problems, especially related to the lack of blinding procedure, suggesting the risk of overestimation of their effect size. Therefore, future studies should address efforts to minimize the risk of overestimation, with particular emphasis on the assessor blinding procedure.

Van der Zweerde, T. et al., 2019 [9].

Cognitive behavioral therapy for insomnia: A meta-analysis of long-term effects in controlled studies.

Fragestellung

To fill this gap in the literature by including all available RCTs reporting on the controlled long-term effects of CBT-I (at three, six and 12 mo) and quantifying these long-term effects of CBT-I.

Methodik

Population:

- adults (18 y and older) with self-reported and/or formally diagnosed insomnia complaints

Intervention:

- CBT-I or at least one component of it: The following components were identified as being part of CBT-I: relaxation (RE), sleep restriction therapy (SRT), stimulus control therapy (SC), paradoxical intention (PI), and identifying and challenging dysfunctional thoughts (about sleep), i.e., cognitive therapy (CT). All monotherapy (only one CBT-I-component. e.g., RE or SRT only) studies were included.

Komparator:

- non-active control group (e.g., waitlist control, care-as-usual, or a minimal intervention (e.g., education about sleep or sleep hygiene information)

Endpunkte:

- Sleep diary outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- Update: December 2015 until May 2018 in PubMed, PsycINFO, EMBASE and the Cochrane central register of controlled trials

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- The remaining 30 papers were included in this meta-analysis: the 25 already included in our previous meta-analysis and five new papers reporting follow-up results of an RCT on (a component of) CBT-I compared to an inactive control group

Charakteristika der Population:

- 14 studies (47%) investigated community samples, 15 studies (50%) recruited patients from care settings and one study recruited within a university (3%). Around 50% of the studies (n = 16) excluded patients showing (specific) comorbidities. The remaining 14 studies did not, or did not report it. Out of the 30 studies included in the qualitative assessments, twenty studies (67%) offered full CBT-I, the others (n = 10; 33%) offered one or more components of CBT-I but not the full package. Treatment was offered in group format in 13 studies, in individual format in 13 studies and in self-help format in six studies (total n = 32 treatment groups across studies). Treatment groups were compared to waitlist (n = 8), no treatment (n = 7), care-as-usual (n = 2), placebo (n = 6) or minimal intervention (n = 8) control groups (total n = 31 control groups across studies).

Qualität der Studien:

- Sixteen out of the 30 studies included in the qualitative assessments (53%) generated randomization sequences adequately, whereas 14 (47%) did not, or did not report on it. A total of 13 studies (43%) reported adequate concealing of the random allocation, for the other 17 studies (57%) this was not reported. Twenty studies (67%) reported

handling missing data by performing intent-to-treat analysis, six studies (20%) did not conduct intent-to-treat analysis and four (13%) did not report how they handled missing data. Eight studies (27%) seemed to be selective in reporting of data based on comparisons of study protocols to results reported.

Studienergebnisse:

- The primary analyses (n = 29 after excluding one study which was an outlier) showed that CBT-I is effective at 3-, 6- and 12-mo compared to non-active controls:
 - o Hedges g for Insomnia severity index: 0.64 (3 m), 0.40 (6 m) and 0.25 (12 m); sleep onset latency: 0.38 (3 m), 0.29 (6 m) and 0.40 (12 m); sleep efficiency: 0.51 (3 m), 0.32 (6 m) and 0.35 (12 m).

Table 2
Effects of insomnia treatments at 3-, 6- and 12 mo^a follow-up (outlier removed).

	3 mo follow-up				6 mo follow-up				12 mo follow-up			
	Nc	g (95% CI)	I ² (95% CI)	p	Nc	g (95% CI)	I ² (95% CI)	p	Nc	g (95% CI)	I ² (95% CI)	p
ISI	13	0.64 (0.42–0.86)	70.85 (40.34–88.37)	<0.001	8	0.40 (0.23–0.56)	45.26 (0.00–86.42)	<0.001	4	0.25 (0.05–0.46)	39.77 (0.00–95.50)	0.016
SE	21	0.51 (0.34–0.69)	62.97 (35.57–84.46)	<0.001	16	0.32 (0.17–0.47)	51.62 (9.80–82.12)	<0.001	8	0.35 (0.21–0.49)	n/a	<0.001
SOL	21	0.38 (0.20–0.57)	65.34 (38.59–84.90)	<0.001	16	0.29 (0.13–0.46)	62.38 (27.74–86.38)	<0.001	10	0.40 (0.23–0.57)	26.30 (0.00–92.45)	<0.001
PSQI	6	0.78 (0.34–1.25)	69.57 (21.10–94.33)	<0.001	3	0.48 (0.22–0.75)	57.96 (0.00–98.91)	<0.001	2	0.23 (0.05–0.50)	0 (0.00–99.56)	0.107
WASO	20	0.42 (0.25–0.59)	58.66 (28.04–84.70)	<0.001	13	0.27 (0.15–0.39)	23.16 (0.00–83.65)	<0.001	8	0.26 (0.15–0.46)	0 (0.00–70.59)	<0.001
SQ	5	0.49 (0.02–0.96)	71.04 (15.44–96.97)	0.039	2	0.09 (–0.30–0.48)	69.66 (0.00–99.97)	0.657	3	0.24 (–0.08–0.56)	28.83 (0.00–97.59)	0.138
NWAK	4	0.08 (–0.44–0.28)	42.98 (0–96.03)	0.679	0	n/a	n/a	n/a	2	0.52 (0.12–0.93)	0 (0.00–99.73)	0.012
TST	21	0.06 (–0.08–0.20)	37.76 (0–74.34)	0.391	15	0.05 (–0.05–0.15)	<0.01 (0–77.89)	0.311	7	–0.02 (–0.17–0.14)	0 (0.00–76.78)	0.848
Adjusted TST ^b	21	0.04 (–0.11–0.18)		0.600								

Note. g = Hedges g effect size; ISI = Insomnia Severity Index; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; SE = sleep efficiency; WASO = wake after sleep onset; SOL = sleep onset latency; SQ = sleep quality; NWAK = number of awakenings; TST = total sleep time; Nc = number of comparisons.

^a The times to follow up were defined as 3 mo when >12 wk and <17.5 wk post-treatment, 6 mo as >18 wk and <35 wk post-treatment, and 12 mo as >40 wk post-treatment.

^b Publication bias detected using Egger's test ($t = 2.38$, $df = 12$, $p = .028$), estimated number of studies missing $n = 1$.

Fazit der Autoren

We demonstrate that although effects decline over time, CBT-I produces clinically significant effects that last up to a year after therapy

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Davidson, J. R. et al., 2019 [1]
- Van Straten, A. et al., 2018 [10]
- Wang, Y. Y. et al., 2020 [11] & [12]
- Mitchell, L. J. et al., 2019 [5]

Liang, L. et al., 2019 [4].

Eszopiclone for the treatment of primary insomnia: a systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials.

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety of eszopiclone for the treatment of primary insomnia.

Methodik

Population:

- adults diagnosed with primary insomnia, aged 18e65 and > 65 years

Intervention:

- Eszopiclone

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- subjective sleep latency (SL), next-day function, subjective wake after sleep onset (WASO), subjective number of awakenings (Awakenings), TST, and subjective quality of sleep (SQ)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials and PubMed from inception to June 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Criteria / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of six randomized trials involving 2809 patients

Charakteristika der Population:

Table 1
Characteristics of included studies.

No.	1st Author (year)	Mean age, y (range)/% female	Diagnostic system	Design	Sample size (Treatment/Control)	Eszopiclone treatment	Major sleep outcome measures	Source of participants	Inclusion criteria	SL (Baseline)		P value	Assessment time points	Run-in period	Intention-to-treat	Risk of bias
										Eszopiclone (2 mg/3 mg)	Placebo					
1	Krystal (2003) [19]	44.3 (21–69)/63.2%	DSM IV, primary insomnia	Double-blind, 2-parallel arms (3 mg; PBO)	788 (593/195)	Dose:3 mg Duration:six months	IVRS	Out-patient	TST <6.5 h per night SL > 30 min >1 month	90.6 (79.6)	96.1 (94.7)	0.6137	one week,one month,three months,six months	NR	Yes,LOCF	AAAAAAA
2	McCall (2006) [20]	71.5 (64–86)/67.4%	DSM IV, primary insomnia	Double-blind, 2-parallel arms (2 mg; PBO)	264 (136/128)	Dose:2 mg Duration:two weeks	IVRS, PSG, MQ	NR	TST <6.5 h per night SL > 30 min >1 month	88.6 (65.6)	106.9 (93.9)	0.151	two weeks	NR	NR	AAAAAAA
3	Zammit (2004) [21]	39.8 (21–64)/64.5%	DSM IV, primary insomnia	Double-blind, 3-parallel arms (2 mg; 3 mg; PBO)	308 (104/105/99)	Dose:2 mg/3 mg Duration:six weeks	IVRS, PSG, MQ	NR	TST <6.5 h per night SL > 30 min >1 month	69.4(58.9)/70.5(49.8)	81.2 (61.3)	0.313	two weeks, onw month	NR	Yes	AAAAUJA
4	Walsh (2007) [23]	46.0 (21–64)/60.8%	DSM IV, primary insomnia	Double-blind, 2-parallel arms (3 mg; PBO)	830 (550/280)	Dose:3 mg Duration:six months	IVRS	NR	TST <6.5 h per night SL > 30 min >1 month	77.0 (48.0)	83.2 (55.0)	0.589	one month,three months,six months	NR	NR	AAAAAAA
5	Sonia (2009) [22]	71.6 (65–85)/62.6%	DSM-IV-TR, primary insomnia	Double-blind, 2-parallel arms (2 mg; PBO)	388 (194/194)	Dose:2 mg Duration:12 weeks	PSG, MQ	Out-patient	TST <6 h ≥ 3 night per week WASO ≥ 3 night per week TST <6.5 h per night SL > 30 min >1 month	75.68 (56.6)	82.17 (74.1)	0.513	three months	NR	Yes,LOCF	AAAAAAA
6	Scharf (2005) [24]	72.3 (65–85)/57.6%	DSM IV, primary insomnia	Double-blind, 3-parallel arms (1 mg; 2 mg; PBO)	231 (72/79/80)	Dose:1 mg/2 mg Duration:two weeks	IVRS	NR	TST <6.5 h per night SL > 30 min >1 month	119.1 (170)	131.9 (175)	0.591	one week, two weeks	NR	Yes	AAAAAAA

DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; PBO, placebo; IVRS, interactive voice response system; PSG, Polysomnography; MQ, morning questionnaire; NR, no report; TST, total sleep time; SL, sleep latency; LOCF, last observation carried forward; Risk of bias (Random sequence generation, Allocation concealment, Blinding of participants and personnel, Blinding of outcome assessment, Incomplete outcome data, Selective reporting, Other bias); A, adequate; I, in adequate; U, Unclear.

Qualität der Studien:

- All trials had adequate sequence generation, allocation concealment, and blinding of outcome assessors. All studies disclosed the involvement of industry sponsorship.
- The results of the quality assessment of the studies, according to the GRADE checklist:

Table 5

Study quality as assessed by grading of recommendations, assessment, development and evaluation (GRADE) checklist.

Risk of bias evidence	Quality assessment					Certainty of grade
		Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other grade consideration	
Krystal (2003) [19]	Case-control	Not relevant	Not serious	Not serious	none	High
McCall (2006) [20]	Case-control	Not relevant	Not serious	Not serious	none	High
Zammit (2004) [21]	Case-control	Not relevant	Not serious	Not serious	none	Moderate
Walsh (2007) [23]	Case-control	Not relevant	Not serious	Not serious	none	High
Sonia (2009) [22]	Case-control	Not relevant	Not serious	Not serious	none	High
Scharf (2005) [24]	Case-control	Not relevant	Not serious	Not serious	none	High

Studienergebnisse:

- Eszopiclone was associated with significant improvements in subjective sleep latency, wake after sleep onset, number of awakenings, total sleep time at one week, two weeks, one month, three months and six months.

Summary of primary outcome analysis.

Parameters	Timepoint	Outcomes (95% CI)	Heterogeneity			Sample size (Treatment/Control)	
			P(Q)	I ² , %			
SL	one week	-38.53 [-48.54, -28.51]	0.52	1	0	439/191	MD
	two weeks	-22.98 [-36.70, -9.27]	0.36	1	0	215/208	MD
	one month	-21.96 [-27.66, -16.25]	0.34	1	0	908/391	MD
	three months	-18.01 [-23.27, -12.74]	0.27	2	23	1052/534	MD
	six months	-20.26 [-25.99, -14.54]	0.44	1	0	908/391	MD

CI, confidence interval; SL, sleep latency; MD, mean difference.

- Eszopiclone was associated with increased quality of sleep, ability to function, daytime alertness and sense of physical well-being at one week, one month, three months and six months.

Summary of secondary outcome analysis.

Parameters	Timepoint	Outcomes (95% CI)	Heterogeneity			Sample size (Treatment/Control)	
WASO	one week	-29.85 [-42.61, -17.10]	0.28	1	15	439/191	MD
	two weeks	-11.74 [-22.94, -0.55]	0.83	1	0	215/208	MD
	one month	-16.88 [-22.75, -11.02]	0.85	1	0	908/391	MD
	three months	-17.36 [-22.18, -12.54]	0.87	2	0	1052/534	MD
	six months	-11.77 [-23.53, -0.01]	0.1	1	64	908/391	MD
Awakenings	one week	-0.34 [-0.59, -0.09]	0.14	1	54	439/191	MD
	two weeks	-0.30 [-0.53, -0.07]	1	1	0	215/208	MD
	one month	-0.77 [-1.05, -0.48]	0.75	1	0	908/391	MD
	three months	-0.40 [-0.71, -0.08]	0.06	2	64	1052/534	MD
	six months	-0.55 [-0.81, -0.29]	0.52	1	0	908/391	MD
TST	one week	51.81 [37.70, 65.91]	0.7	1	0	439/191	MD
	two weeks	30.63 [16.72, 44.53]	0.82	1	0	215/208	MD
	one month	45.94 [37.68, 54.21]	0.41	1	0	908/391	MD
	three months	39.26 [31.76, 46.76]	0.52	2	0	1052/534	MD
	six months	43.23 [34.29, 52.18]	0.54	1	0	908/391	MD
SQ	one week	1.38 [1.03, 1.73]	0.17	1	43	439/191	SMD
	one month	1.20 [1.00, 1.40]	1	1	0	908/391	SMD
	three months	0.88 [0.46, 1.31]	0.007	2	80	1052/534	SMD
	six months	1.11 [0.89, 1.32]	0.2	1	38	908/391	SMD
	one week	0.93 [0.60, 1.26]	0.04	1	76	439/191	MD
Ability to function	one month	0.70 [0.51, 0.89]	1	1	0	908/391	MD
	three months	0.68 [0.51, 0.86]	0.34	2	7	1052/534	MD
	six months	0.74 [0.54, 0.95]	0.38	1	0	908/391	MD
	one week	0.91 [0.33, 1.50]	0.09	1	64	439/191	MD
	one month	0.73 [0.54, 0.93]	0.64	1	0	908/391	MD
Daytime alertness	three months	0.80 [0.63, 0.98]	0.08	2	60	1052/534	MD
	six months	0.87 [0.67, 1.08]	0.07	1	69	908/391	MD
	one week	0.73 [0.39, 1.06]	0.25	1	25	439/191	MD
	one month	0.57 [0.37, 0.77]	0.65	1	0	908/391	MD
	three months	0.70 [0.53, 0.88]	0.53	2	0	1052/534	MD
Sense of physical well-being	six months	0.74 [0.53, 0.95]	0.39	1	0	908/391	MD

CI, confidence interval; WASO, wakefulness after sleep onset; Awakenings, number of awakenings; TST, total sleep time; SQ, quality of sleep; SMD standardized mean differences ; MD mean differences.

- Dizziness and unpleasant taste were the most common adverse effects in elderly subgroup.
- Non-elderly patients may be more prone to adverse effects such as infection, pharyngitis, somnolence, unpleasant taste and dry mouth.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis showed that eszopiclone is an effective and safe therapy option for patients with primary insomnia, especially in elderly patients. However, due to the high clinical heterogeneity in some outcomes, further standardized preparation, large-scale and rigorously designed trials are needed.

3.3 Leitlinien

DGSM, 2017 [2].

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)

Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen: Insomnie bei Erwachsenen; S3-Leitlinie, Langversion; Version 2.0.

Zielsetzung/Fragestellung

Die Leitlinie konzentriert sich spezifisch auf das Thema Insomnie bei Erwachsenen, d. h. Ein- und/oder Durchschlafstörungen, frühmorgendliches Erwachen und damit verbundene Beeinträchtigungen der Tagesbefindlichkeit bzw. Leistungsfähigkeit am Tage, insbesondere in chronischer Form.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.12.2022

Recherche/Suchzeitraum:

- Das vorliegende Leitlinienkapitel Insomnie – Update 2016 – ist eine Fortschreibung der 2009 in der Somnologie publizierten S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen
- Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed und Cochrane Library durchgeführt. Der Analysezeitraum wurde von 1966 bis Dezember 2015 gewählt.

LoE/GoR

Tab. 1.1 Elemente der systematischen Entwicklung medizinischer Leitlinien	
Logik (klinischer Algorithmus)	
Konsens	
Evidenzbasierung	
Entscheidungsanalyse	
Outcomeanalyse	

Tab. 1.3 Standardmäßige Zuordnung von Empfehlungsgraden zu Evidenzgraden	
Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
A	1a, 1b, 1c
B	2a–c, 3a, 3b
C	4
D	5

Im Rahmen des Konsentierungsprozesses können in begründeten Fällen auch abweichende Empfehlungsgrade verabschiedet werden.

Tab. 1.2 Studienformen als Basis für klinische Leitlinien in der Hierarchie der zugrunde liegenden Evidenz (z. B. Autoritätsmeinung = wenig objektivierbare Grundlage; prospektive randomisierte Studie/formalisierte Metaanalyse = höhere Stufe des objektivierbaren Erkenntnisgewinns); Mod. nach (Lorenz et al. 2001)	
Evidenzgrad	Beschreibung
1a	Evidenz durch systematisches Review randomisierter kontrollierter Studien (RCT)
1b	Evidenz durch eine geeignet geplante RCT
1c	Alle-oder-Keiner-Prinzip
2a	Evidenz durch systematisches Review gut geplanter Kohortenstudien
2b	Evidenz durch eine gut geplante Kohortenstudie/RCT mäßiger Qualität (z. B. <80% Follow-up)
2c	Evidenz durch Outcome-Research-Studien
3a	Evidenz durch systematisches Review gut geplanter Fall-Kontrollstudien
3b	Evidenz durch eine Fall-Kontrollstudie
4	Evidenz durch Fallserien/Kohorten- und Fall-Kontrollstudien mäßiger Qualität
5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschungsergebnissen oder „first principles“

Empfehlungen

Tab. 33 Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Insomnien	
Diagnostik	Die Diagnostik soll eine umfassende Anamnese inklusive einer Abklärung körperlicher und psychischer Erkrankungen, eine körperliche Untersuchung sowie den Einsatz von Schlafragebögen und Schlafstagebüchern umfassen (A)
	Nach Substanzen, die den Schlaf stören, soll gezielt gefragt werden (A)
	Die Aktometrie kann eingesetzt werden, um Bett- und Schlafenszeiten über den gesamten Tag zu erfassen (C)
	Die Polysomnographie soll bei begründetem Verdacht zum Ausschluss organischer Schlafstörungen (periodische Beinbewegungen im Schlaf, schlafbezogene Atmungsstörungen) verwendet werden (A)
	Die Polysomnographie sollte bei weiteren begründeten Indikationen (■ Tab. 9) durchgeführt werden (B)
Therapie	<i>Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien (KVT-I)</i>
	Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien soll bei Erwachsenen jedes Lebensalters als erste Behandlungsoption für Insomnien durchgeführt werden (A)
	<i>Pharmakologische Interventionen</i>
	Eine medikamentöse Therapie kann angeboten werden, wenn die KVT-I nicht hinreichend effektiv war oder nicht durchführbar ist
	<i>Benzodiazepinrezeptoragonisten</i>
	Benzodiazepinrezeptoragonisten sind im kurzzeitigen Gebrauch (3–4 Wochen) effektiv in der Behandlung von Insomnien (A)
	Die neuen Benzodiazepinrezeptoragonisten sind gleich wirksam wie die klassischen Benzodiazepinhypnotika (A)
	Eine generelle Empfehlung zur Langzeitbehandlung von Insomnien mit Benzodiazepinrezeptoragonisten kann aufgrund der Datenlage und möglicher Nebenwirkungen/Risiken derzeit nicht ausgesprochen werden (B)
	<i>Sedierende Antidepressiva</i>
	Die Kurzzeitbehandlung von Insomnien mit sedierenden Antidepressiva ist effektiv, wobei Kontraindikationen zu Beginn und im Verlauf geprüft werden sollen (A). Eine generelle Empfehlung zur Langzeitbehandlung von Insomnien mit sedierenden Antidepressiva kann aufgrund der Datenlage und möglicher Nebenwirkungen/Risiken derzeit nicht ausgesprochen werden (A)
	<i>Antipsychotika</i>
	In Anbetracht der unzureichenden Datenlage für Antipsychotika in der Indikation Insomnie und angesichts ihrer Nebenwirkungen wird ihre Verwendung in der Insomniebehandlung nicht empfohlen (A). Eine Ausnahme stellen gerontopsychiatrische Patienten dar, bei denen ggf. niedrigpotente Antipsychotika als Schlafmittel gegeben werden können (C)
	<i>Melatonin</i>
	Aufgrund von geringer Wirksamkeit bei dieser Indikation wird Melatonin nicht generell zur Behandlung von Insomnien empfohlen (B)
	<i>Phytopharmaka</i>
	Für Baldrian und andere Phytopharmaka kann aufgrund der unzureichenden Datenlage keine Empfehlung zum Einsatz in der Insomniebehandlung gegeben werden (B)
	<i>Weitere Therapiemöglichkeiten</i>
	Interventionen wie z. B. Achtsamkeit, Akupunktur, Aromatherapie, Bewegung, Homöopathie, Hypnotherapie, Lichttherapie, Massage, Meditation, Musiktherapie, Öl, Reflexzonenmassage, Yoga/Tai Chi/Chi Gong können aufgrund der schlechten Datenlage momentan nicht zur Insomniebehandlung empfohlen werden (B)

Riemann, D. et al., 2017 [6].

European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia.

Zielsetzung/Fragestellung

Aim of providing clinical recommendations for the management of adult patients with insomnia.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.12.2022

Recherche/Suchzeitraum:

- a systematic review of relevant meta-analyses published till June 2016

LoE/GoR

- GRADE

Recommendations

Treatment

In the presence of co-morbidities, clinical judgement should decide whether insomnia or the co-morbid condition is treated first, or whether both are treated at the same time. *CBT-I*

CBT-I is recommended as first-line treatment for chronic insomnia in adults of any age (strong recommendation, high-quality evidence).

Pharmacological interventions

A pharmacological intervention can be offered if CBT-I is not effective or not available.

BZ and BZRA

- BZ and BZRA are effective in the short-term treatment of insomnia (≤ 4 weeks; high-quality evidence).
- The newer BZRA are equally effective as BZ (moderate-quality evidence).
- BZ/BZRA with shorter half-lives may have less side-effects concerning sedation in the morning (moderate-quality evidence).
- Long-term treatment of insomnia with BZ or BZRA is not generally recommended because of a lack of evidence and possible side-effects/risks (strong recommendation, low-quality evidence). In patients using medication on a daily basis, reduction to intermittent dosing is strongly recommended (strong recommendation, low-quality evidence).

Sedating antidepressants

- Sedating antidepressants are effective in the short-term treatment of insomnia; contraindications have to be carefully considered (moderate-quality evidence). Long-term treatment of insomnia with sedating antidepressants is not generally recommended because of a lack of evidence and possible side-effects/risks (strong recommendation, low-quality evidence).

Antihistaminics

- Because of insufficient evidence, antihistaminics are not recommended for insomnia treatment (strong recommendation, low-quality evidence).

Antipsychotics

- Because of insufficient evidence and in light of their side-effects, antipsychotics are not recommended for insomnia treatment (strong recommendation, very low-quality evidence).

Melatonin

- Melatonin is not generally recommended for the treatment of insomnia because of low efficacy (weak recommendation, low-quality evidence).

Phytotherapy

- Valerian and other phytotherapeutics are not recommended for the treatment of insomnia because of poor evidence (weak recommendation, low-quality evidence).

Light therapy and exercise

- Light therapy and exercise regimes may be useful as adjunct therapies (weak recommendation, low-quality evidence).

Complementary and alternative medicine

- Acupuncture, aromatherapy, foot reflexology, homeopathy, meditative movement, moxibustion and yoga are not recommended for the treatment of insomnia because of poor evidence (weak recommendation, very low-quality evidence).

BZ, benzodiazepine; BZRA, benzodiazepine receptor agonist; CBT-I, cognitive behavioural therapy for insomnia; CT, Computed Tomography; ECG, electrocardiogram; EEG, electroencephalogram; MRT, Magnetic Resonance Tomography.

Clinical algorithm

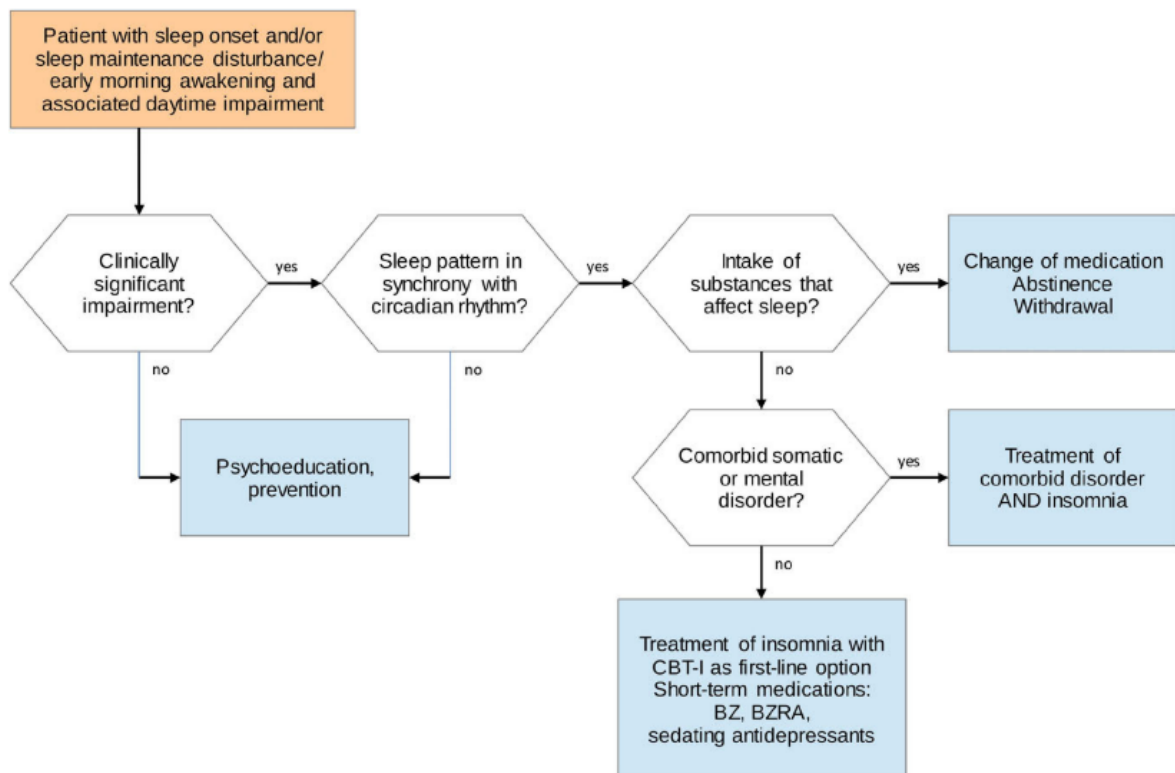


Figure 1. Clinical algorithm for the diagnosis and treatment of insomnia. If a patient suffers from sleep onset/sleep maintenance/early morning awakening disturbances and associated daytime impairment, he/she is a candidate for applying this guideline. If the symptoms are not severe enough to qualify for clinically significant impairment, psychoeducative/preventive interventions should be applied (e.g. sleep hygiene). If the symptoms are clinically significant, the clinician, following the diagnostic process outlined in Table 3, should check for possible circadian underpinnings, substance intake (e.g. alcohol) and somatic and mental co-morbidities. Positive results in any of these areas should lead to corresponding interventions (i.e. insomnia coupled with high intake of alcohol: abstinence from alcohol, etc.). The sequence of treatments (insomnia versus its co-morbidities), i.e. consecutive versus simultaneous, is determined by the clinician. Cognitive behavioural therapy for insomnia (CBT-I) should always be considered as first-line treatment, medications like benzodiazepines (BZ), benzodiazepine receptor agonists (BZRA) or sedating antidepressants are recommended only for short-term use. [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Sateia, M. J. et al., 2017 [7].

American Academy of Sleep Medicine (AASM)

Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults:
An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

To establish clinical practice recommendations for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults, when such treatment is clinically indicated.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: unklar ob Patienten beteiligt
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.12.2022

Recherche/Suchzeitraum:

- Searches were performed on April 26, 2011 (search 1), May 12, 2014 (search 2), October 15, 2014 (search 3), and January 25, 2016 (search 4)

LoE/GoR

- GRADE

Recommendations

Table 4—Summary of clinical practice recommendations and GRADE components of decision-making.

Treatment	Recommendation	Direction and Strength of Recommendation	Quality of Evidence	Benefits and Harms Assessment	Patients' Values and Preferences Assessment
Orexin receptor agonists					
Suvorexant This recommendation is based on trials of 10, 15/20, and 20 mg doses of suvorexant.	We suggest that clinicians use suvorexant as a treatment for sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Low	Benefits outweigh harms	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
BZD receptor agonists					
Eszopiclone This recommendation is based on trials of 2 mg and 3 mg doses of eszopiclone.	We suggest that clinicians use eszopiclone as a treatment for sleep onset and sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Very low	Benefits outweigh harms	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
Zaleplon This recommendation is based on trials of 10 mg doses of zaleplon.	We suggest that clinicians use zaleplon as a treatment for sleep onset insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Low	Benefits outweigh harms	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
Zolpidem This recommendation is based on trials of 10 mg doses of zolpidem.	We suggest that clinicians use zolpidem as a treatment for sleep onset and sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Very low	Benefits outweigh harms	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
Benzodiazepines					
Triazolam This recommendation is based on trials of 0.25 mg doses of triazolam.	We suggest that clinicians use triazolam as a treatment for sleep onset insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	High	Benefits approx equal to harms	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
Temazepam This recommendation is based on trials of 15 mg doses of temazepam.	We suggest that clinicians use temazepam as a treatment for sleep onset and sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Moderate	Benefits outweigh harms	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
Melatonin agonists					
Ramelteon This recommendation is based on trials of 8 mg doses of ramelteon.	We suggest that clinicians use ramelteon as a treatment for sleep onset insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Very low	Benefits outweigh harms	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
Heterocyclics					
Doxepin This recommendation is based on trials of 3 mg and 6 mg doses of doxepin.	We suggest that clinicians use doxepin as a treatment for sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Low	Benefits outweigh harms	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
Trazodone This recommendation is based on trials of 50 mg doses of trazodone.	We suggest that clinicians not use trazodone as a treatment for sleep onset or sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Moderate	Harms outweigh benefits	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
Anticonvulsants					
Tiagabine This recommendation is based on trials of 4 mg doses of tiagabine.	We suggest that clinicians not use tiagabine as a treatment for sleep onset or sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Very low	Harms outweigh benefits	The majority of patients would not use this treatment (over no treatment), but many would.
Over-the-counter preparations					
Diphenhydramine This recommendation is based on trials of 50 mg doses of diphenhydramine.	We suggest that clinicians not use diphenhydramine as a treatment for sleep onset and sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Low	Benefits approx equal to harms	The majority of patients would not use this treatment (over no treatment), but many would.
Melatonin This recommendation is based on trials of 2 mg doses of melatonin.	We suggest that clinicians not use melatonin as a treatment for sleep onset or sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Very low	Benefits approx equal to harms	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
L-tryptophan This recommendation is based on trials of 250 mg doses of tryptophan.	We suggest that clinicians not use tryptophan as a treatment for sleep onset or sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	High	Harms outweigh benefits	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
Valerian This recommendation is based on trials of variable dosages of valerian and valerian-hops combination.	We suggest that clinicians not use valerian as a treatment for sleep onset or sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Low	Benefits approx equal to harms	The majority of patients would not use this treatment (over no treatment), but many would.

approx = approximately.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2021) am 02.09.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Sleep Initiation and Maintenance Disorders"]
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 2016 to Aug 2021, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 02.09.2021

#	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 criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR

#	Suchfrage
	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 analy*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
10	(#9) AND ("2016/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 02.09.2021

#	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	Sleepless*[tiab]
6	Insomni*[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])
11	(#10) AND ("2016/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Davidson JR, Dickson C, Han H.** Cognitive behavioural treatment for insomnia in primary care: a systematic review of sleep outcomes. *Br J Gen Pract* 2019;69(686):e657-e664.
2. **Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM).** Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen: Insomnie bei Erwachsenen; S3-Leitlinie, Langversion, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 063-003. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017. [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-003l_S3_Insomnie-Erwachsene_2018-02-verlaengert.pdf.
3. **Kwon CY, Lee B, Cheong MJ, Kim TH, Jang BH, Chung SY, et al.** Non-pharmacological treatment for elderly individuals with insomnia: a systematic review and network meta-analysis. *Front Psychiatry* 2020;11:608896.
4. **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;62:6-13.
5. **Mitchell LJ, Bisdounis L, Ballesio A, Omlin X, Kyle SD.** The impact of cognitive behavioural therapy for insomnia on objective sleep parameters: a meta-analysis and systematic review. *Sleep Med Rev* 2019;47:90-102.
6. **Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al.** European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017;26(6):675-700.
7. **Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL.** Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an american academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13(2):307-349.
8. **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.
9. **Van der Zweerde T, Bisdounis L, Kyle SD, Lancee J, van Straten A.** Cognitive behavioral therapy for insomnia: a meta-analysis of long-term effects in controlled studies. *Sleep Med Rev* 2019;48:101208.
10. **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 Med Rev* 2018;38:3-16.
11. **Wang YY, Yang Y, Rao WW, Zhang SF, Zeng LN, Zheng W, et al.** Cognitive behavioural therapy monotherapy for insomnia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Psychiatr* 2020;49:101828.
12. **Wang YY, Yang Y, Rao WW, Zhang SF, Zeng LN, Zheng W, et al.** Corrigendum to "Cognitive behavioural therapy monotherapy for insomnia: a meta-analysis of randomized controlled trials" [*Asian J. Psychiatry* 49 (2020) 1-8 101828]. *Asian J Psychiatr* 2020;54:102354.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-281

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);
Stand: 21.09.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit, um den Schlaf und die Tagesbefindlichkeit zu verbessern.

**Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz?
Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

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. Folgende Grundsätze entsprechen einem guten klinischen Standard, dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis und einem evidenzbasierten und leitlinienorientiertem Vorgehen (1).

- **Klärung der Tagesbefindlichkeit**

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. 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 zugrunde liegende Erkrankung spezifisch behandelt werden kann. Häufige, spezifisch zu behandelnde Ursachen für Schlafstörungen sind:

- » falsches Schlafverhalten (siehe unten)
- » Depression
- » Angsterkrankungen
- » Abhängigkeitserkrankungen
- » beginnende Demenz
- » Schmerzen

Kontaktdaten
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 21.09.2021
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit, um den Schlaf und die Tagesbefindlichkeit zu verbessern.
» Schlafapnoe-Syndrom » Restless-Legs-Syndrom » unerwünschte Arzneimittelwirkungen • Schlafhygiene (Behandlungsmaßnahme der ersten Wahl) Die Mehrzahl der Patient/innen 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 des Patienten und die Anleitung zu einem förderlichen Verhalten. Die beiden häufigsten von nicht informierten Patienten gemachten Fehler sind eine » zu frühe Schlafengehzeit/zu 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 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 der Patient sie akzeptieren kann und welche Umsetzungshindernisse er oder sie eventuell sieht. Im weiteren Behandlungsverlauf muss regelmäßig evaluiert werden, wie konsequent 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.

Kontaktdaten
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 21.09.2021
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit, um den Schlaf und die Tagesbefindlichkeit zu verbessern.
➤ 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 kommt vorrangig bei absehbar kurzfristigen Schlafstörungen in Betracht, zum Beispiel im Rahmen akuter psychosozialer Belastungen. Bei Patienten ohne Abhängigkeitserkrankungen in der Anamnese (was sorgfältig zu erheben ist), sind im Rahmen von akuten Belastungen die Benzodiazepinanaloga („Z-Substanzen“) Zopiclon oder Zolpidem geeignet, verbreitet und bewährt. Alternativ können Benzodiazepine mit mittellanger Halbwertszeit eingesetzt werden, zum Beispiel Oxazepam. Benzodiazepine und Benzodiazepinanaloga haben ein hohes Abhängigkeitspotenzial. Die Verordnung sollte auf 8 bis 14, in Ausnahmefällen 28 Tage beschränkt werden. Alternativen zu Benzodiazepinen/-analoga ohne Abhängigkeitspotenzial sind niedrigpotente Neuroleptika wie Pipamperon, Melperon, Chlorprothixen, Promethazin oder Levomepromazin und sedierende Antidepressiva wie Mirtazapin, Trazodon, Mianserin oder Trimipramin. Diese können auch für längere Zeiträume verordnet werden. Bei Einsatz als reines Hypnotikum sind häufig geringere Dosierungen als zur Depressionsbehandlung erforderlich (bei Mirtazapin etwa 7,5 oder 15 mg zur Nacht).

Kontaktdaten
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 21.09.2021
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit, um den Schlaf und die Tagesbefindlichkeit zu verbessern.
Der Bevorzugung von Benzodiazepinen/-analoga für den kurzzeitigen Einsatz und unter Beachtung des genannten Vorgehens gegenüber den aufgeführten medikamentösen Alternativen erklärt sich durch die besonders hohe Effektivität der Benzodiazepine/-analoga, durch die von den meisten Patienten als besonders angenehm wahrgenommene entspannende und anxiolytische Wirkung und einen vergleichsweise geringen Überhang am Morgen. 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 über einen begrenzten Zeitraum zu bevorzugen ist. Die bedarfsweise Einnahme kann eine Abhängigkeitsentwicklung fördern, da der Patient angeleitet wird, das eigene Befinden aufmerksam zu beobachten und medikamentös zu steuern. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? 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. Wird bei primärer Insomnie der Einsatz von Benzodiazepinen/-analoga erwogen, sollte – neben der sorgfältigen Abklärung der Kontraindikation einer anamnestischen Suchterkrankung – eine Risikoabwägung für eine Abhängigkeitsentwicklung vorgenommen und ggf. auf schlaffördernde Substanzen ohne Abhängigkeitspotenzial (siehe oben) ausgewichen werden. Allgemeine Risikofaktoren für eine Abhängigkeitsentwicklung von Benzodiazepinen sind ➤ Patienten mit Klagen über Überforderung, Schlafstörungen, Erschöpfung, Unruhe und Nervosität, Ängsten, Konzentrationsstörungen, Schwindel, Herzrasen, Grübeln und anderen unspezifischen körperlichen Beschwerden ➤ Patienten mit Suchterkrankungen in der Anamnese (inkl. Nikotin) ➤ Patienten mit (anamnestischer) psychiatrischer Komorbidität (insbesondere Depressionen, Angsterkrankungen, Persönlichkeitsstörungen) ➤ Angehörige medizinischer Berufe ➤ ältere Patienten ➤ Frauen (2/3 der Benzodiazepinabhängigen sind weiblich) Ist von vornherein ein längerer Einsatz schlaffördernder Medikamente absehbar, sind Benzodiazepine/-analoga ungeeignet und die oben genannten Alternativen einzusetzen.

Kontakt Daten Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 21.09.2021
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit, um den Schlaf und die Tagesbefindlichkeit zu verbessern.
Literatur 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: 20. September 2021). AWMF-Registernummer: 063-003; Version 2.0, Stand: Dezember 2017.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-281

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)

Unter Zustimmung der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Stand: 18.09.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit, um den Schlaf und die Tagesbefindlichkeit zu verbessern.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Ein- und Durchschlafstörungen mit assoziierter Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit oder Tagesbefindlichkeit werden als Insomnien bezeichnet¹ und können als „nicht-organische Insomnie“ (ICD-10: F51.0) oder „Ein- und Durchschlafstörungen“ (ICD-10: G47.0) diagnostiziert werden. Umgangssprachlich kann diese Erkrankung auch als Schlaflosigkeit bezeichnet werden.

Für die Diagnostik und Behandlung der Insomnien liegt eine aktuell gültige S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin vor.² 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). Expertenschätzungen und Krankenkassendaten legen allerdings nahe, dass 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}

Eine medikamentöse Therapie der Insomnie kann gemäß der S3-Leitlinie angeboten werden, wenn die KVT-I nicht hinreichend effektiv war oder nicht durchführbar ist, wobei aufgrund des Nebenwirkungsprofils und der schwachen Evidenz zur Wirksamkeit in der Langzeitbehandlung keine der medikamentösen Therapieoptionen für die 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; l) Besserung der Lebensqualität; m) Senkung des Risikos von schlafstörungsassoziierten Erkrankungen, wie z. B. Depression. Es handelt sich hierbei um Maximalanforderungen an

Kontakt Daten <i>Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)</i> <i>Unter Zustimmung der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)</i> Stand: 18.09.2021
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit, um den Schlaf und die Tagesbefindlichkeit zu verbessern.
ein Hypnotikum. Hypnotika, die den genannten qualitativen Anforderungen näherkommen als die bislang zur Verfügung stehenden Substanzen, könnten zu einer verbesserten Patientenversorgung beitragen. Insgesamt könnten neue psychologische oder medikamentöse Therapieoptionen für das häufige und gesellschaftlich relevante Krankheitsbild der Insomnie zu einer substantiellen Verbesserung der Versorgungssituation beitragen. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit“, 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 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.¹² So ergeben beispielsweise die Suche nach “(paradoxical insomnia) AND randomized” einen Treffer und die Suche nach “(idiopathic insomnia) AND randomized” drei 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. Referenzen 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, Klose 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, Forciea 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.

Kontaktdaten <i>Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)</i> <i>Unter Zustimmung der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)</i> Stand: 18.09.2021
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit, um den Schlaf und die Tagesbefindlichkeit zu verbessern.
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. <i>Somnologie</i> 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. <i>Deutsches Ärzteblatt International</i> 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. <i>Sleep Medicine Reviews</i> 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. <i>JAMA</i> 2009;301:2005-15. ¹⁰ Espie CA. "Stepped care": a health technology solution for delivering cognitive behavioral therapy as a first line insomnia treatment. <i>Sleep</i> 2009;32:1549-58. ¹¹ Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). Strukturmodell zur schlafmedizinischen Versorgung. <i>Somnologie</i> 2021;25:78-9. ¹² Spiegelhalder K, Benz F, Feige B, Riemann D. Subtypen der Insomnie – exemplarische Ansätze und offene Fragen. <i>Somnologie</i>, im Druck.