

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Daridorexant (Schlafstörungen)

Vom 12. Mai 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daridorexant (Quviviq) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten	10
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Daridorexant eingesetzt werden können.....	15
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Aufgrund der Verordnungseinschränkung nach Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage III; Nr. 32 für Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) zur Behandlung von Schlafstörungen, ausgenommen zur Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen, beschränkt sich die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Daridorexant auf den zum Zeitpunkt der Beschlussfassung erstattungsfähigen Teil des Anwendungsgebietes zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, für die Therapiedauer von bis zu 4 Wochen.

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Daridorexant am 15. November 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-

Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Verfo am 15. November 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daridorexant (Quviviq) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 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.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Daridorexant:

Medikamentöse Kurzzeittherapie mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten, gefolgt von Best-Supportive-Care.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

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

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Behandlung der Schlafstörungen sind neben Daridorexant Wirkstoffe aus den unterschiedlichen Wirkstoffklassen der Benzodiazepine (Lormetazepam, Flurazepam, Triazolam, Nitrazepam, Temazepam, Brotizolam, Flunitrazepam, Midazolam, Lorazepam, Oxazepam), Antihistaminika (Diphenhydramin, Doxylamin, Hydroxyzin), Sedierende Neuroleptika (Melperon, Pipamperon, Promethazin), Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten (Zopiclon, Tolpidem, Eszopiclon) sowie Clomethiazol, L-Tryptophan, Chloralhydrat oder Melatonin zugelassen. Diese Wirkstoffe sind in der Regel auf eine kurzzeitige Anwendung und teilweise auf Schlafstörungen, die im Zusammenhang mit einer Begleiterkrankung auftreten, eingeschränkt.
- zu 2. Nichtorganische Schlafstörungen stellen gemäß § 27 Psychotherapie-Richtlinie eine Indikation zur Anwendung von Psychotherapie dar.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse vor, die den patientenrelevanten Nutzen von Arzneimitteln im vorliegenden Anwendungsgebiet festgestellt haben. Es liegen Verordnungseinschränkungen durch die Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) 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.
 - ausgenommen zur Behandlung eines gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus (Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom) bei vollständig blinden Personen.
 - ausgenommen für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung

und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren

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

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

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zusammenfassend waren für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Daridorexant im vorliegenden Anwendungsgebiet die Bewertung der Evidenz sowie die Zulassung der zur Verfügung stehenden Therapien ausschlaggebend.

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)² als auch die European Guideline³ 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.

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.

Vor dem Hintergrund des Nebenwirkungsprofils von langwirksamen Benzodiazepinen wird sich bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei den Benzodiazepinen vorwiegend auf kurzwirksame Benzodiazepine beschränkt. Insgesamt kommt der G-BA zu dem Ergebnis, für Daridorexant zur Behandlung Erwachsener mit Schlaflosigkeit, die auf eine kognitive Verhaltenstherapie nicht angesprochen haben

2 Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) 2017. Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen: Insomnie bei Erwachsenen; S3-Leitlinie, Langversion; Version 2.0.

3 Riemann, D. et al., 2017. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia.

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. In Bezug auf die Wirkdauer der Benzodiazepine folgt der G-BA der Einschätzung des EMCDDA.⁴ Demnach kommen als kurzwirksame und für die Behandlung von Schlafstörungen zugelassene Benzodiazepine Brotizolam, Flunitrazepam, Lorazepam, Lormetazepam, Midazolam, Oxazepam, Temazepam und Triazolam in Frage.

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.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daridorexant wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie 201 vor. Dabei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie mit den Behandlungsarmen Daridorexant (für die Nutzenbewertung relevante Dosierung: 50 mg/d; n= 61), Zolpidem (10 mg/d; n= 60) und Placebo (nicht relevant), die in 38 Zentren in Deutschland, Israel, Spanien, Schweden, Ungarn und USA durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten zwischen 18 und 64 Jahren mit einer chronischen insomnischen Störung, definiert nach den Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Edition (DSM-5), und einer schlechten Schlafqualität (Insomnia-Severity-Index-Wert ≥ 15) und unzureichender Schlafquantität. Von der Studie waren Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die psychiatrische Erkrankungen oder neurologische Störungen aufwiesen, die sich auf den Schlaf, die motorische Leistung oder die Wahrnehmung auswirken können, einschließlich Parkinson-Krankheit, Prädemenz, Demenz, andere neurodegenerative Erkrankungen und Schlaganfall. Patientinnen und Patienten mussten in ihrer selbstberichteten Vorgeschichte an mindestens 3 Nächten pro Woche und für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn folgende Kriterien erfüllen: Einschlafzeit ≥ 30 Minuten, Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn ≥ 30 Minuten und Gesamtschlafdauer $\leq 6,5$ Stunden. Vor Studieneinschluss mussten die Kriterien zur Schlafquantität mittels

⁴ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction: Benzodiazepine (abgerufen am 27.04.2023): https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/benzodiazepines_de

Polysomnografie an 2 Nächten bestätigt werden. Patientinnen und Patienten, die innerhalb 1 Monats vor Studienbeginn eine KVT erhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Auch während der Studie waren eine KVT und andere psychologische Therapien, ausgenommen allgemeine Ratschläge zur Schlafhygiene, nicht erlaubt. Die doppelblinde Behandlungsdauer in der Studie erfolgte über 30 Tage (zuvor Screeningphase von 14-28 Tagen), mit einer anschließenden Nachbeobachtung von ebenfalls 30 Tagen.

Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer einen Evidenztransfer für Erwachsene im Alter ≥ 65 Jahren basierend auf der Studie 201 und der Studie 301, in der Daridorexant mit Placebo verglichen wurde, vor.

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 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.

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Schweregrad der Schlaflosigkeit

Der Schweregrad der Schlaflosigkeit wurde anhand des Insomnia Severity Index (ISI) erhoben, der als hinreichend valides Instrument eingestuft wird. Der Fragebogen umfasst 7 Items (Schwierigkeit einzuschlafen, Schwierigkeit durchzuschlafen, Problem am Morgen zu früh aufzuwachen, Zufriedenheit mit aktuellem Schlafverhalten, Einfluss der Schlafprobleme auf Alltagsfunktionen, Wahrnehmung des Schlafproblems durch Mitmenschen und Besorgnis/Bedrücktheit wegen gegenwärtiger Schlafprobleme), die auf einer Likert-Skala bewertet werden. Höhere Werte spiegeln eine schwerere Insomnie wider. Der ISI wurde durch die Studienteilnehmenden zu Beginn der Screeningphase und am Ende der

Behandlungsphase ausgefüllt. Die Veränderung des Gesamtwertes zwischen diesen beiden Zeitpunkten war zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Selbstberichtete Schlafparameter erfasst über Schlaftagebücher

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, Einschlafzeit 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.

Polysomnografie

Zur Charakterisierung der quantitativen Schlafparameter wurde zudem eine Messung mittels Polysomnografie vorgenommen. Es wurden dieselben Endpunkte zur Schlafquantität wie im Schlaftagebuch erhoben. Da unklar ist, inwiefern diese Schlafparameter einen Rückschluss auf die Schlafqualität zulassen, werden diese Endpunkte ebenfalls nur ergänzend für die Bewertung herangezogen. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn, jedoch wiederum mit unklarer Patientenrelevanz.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

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.

Insgesamt liegen somit keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen Daridorexant und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der Zusatznutzen für Daridorexant ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Quviviq“ mit dem Wirkstoff Daridorexant. 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. Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist ausschließlich die Anwendung von Daridorexant über einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine medikamentöse Kurzzeittherapie mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten, gefolgt von Best-Supportive-Care, bestimmt.

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.

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.

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität wurde der Schweregrad der Schlaflosigkeit mittels Insomnia Severity Index (ISI) sowie selbstberichtete Schlafparameter (Schlafqualität, Schlaftiefe, morgendliche Schläfrigkeit, Wachheit am Tag und Tagesaktivität) über Schlaftagebücher erhoben. Ergänzend werden Parameter zur Schlafquantität mittels Schlaftagebuch und Polysomnografie betrachtet. Es findet sich insgesamt kein für die Bewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt liegen somit keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen Daridorexant und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der Zusatznutzen für Daridorexant ist daher nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten (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.

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.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Quviviq (Wirkstoff: Daridorexant) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. März 2023):

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. April 2023).

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

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

Behandlungsdauer:

Die Anwendung von Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa ist auf 4 Wochen begrenzt.

Gemäß Fachinformationen für die Wirkstoffe Lormetazepam, Temazepam, Flunitrazepam, Lorazepam und die Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten umfasst die maximale Behandlungsdauer von 4 Wochen eine Absetzphase, die schrittweise anzupassen ist. Gleiches gilt für die 2-wöchige Behandlungsdauer von Brotizolam und Triazolam. Daher ist anzunehmen, dass der Verbrauch für diese Wirkstoffe in dieser Phase regelhaft geringer, jedoch nicht quantifizierbar ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daridorexant	1 x täglich für 28 Tage	28	1	28
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Benzodiazepine				
Lormetazepam	1 x täglich für 28 Tage	28	1	28
Triazolam	1 x täglich für 14 Tage	14	1	14
Temazepam	1 x täglich für 28 Tage	28	1	28
Brotizolam	1 x täglich für 14 Tage	14	1	14
Flunitrazepam	1 x täglich für 28 Tage	28	1	28
Midazolam	1 x täglich für 28 Tage	28	1	28
Lorazepam	1 x täglich für 28 Tage	28	1	28

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Oxazepam	1 x täglich für 28 Tage	28	1	28
Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten				
Zolpidem	1 x täglich für 28 Tage	28	1	28
Zopiclon	1 x täglich für 28 Tage	28	1	28
Eszopiclon	1 x täglich für 28 Tage	28	1	28
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daridorexant	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	28	28 x 50 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Benzodiazepine					
Lormetazepam	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	28	28 x 1 mg
Triazolam	0,125 mg – 0,25 mg	0,125 mg – 0,25 mg	0,5 x 0,25 mg – 1 x 0,25 mg	14	7 x 0,25 mg – 14 x 0,25 mg
Temazepam	10 – 20 mg	10 – 20 mg	1 x 10 mg – 1 x 20 mg	28	28 x 10 mg – 28 x 20 mg
Brotizolam	0,125 mg – 0,25 mg	0,125 mg – 0,25 mg	0,5 x 0,25 mg – 1 x 0,25 mg	14	7 x 0,25 mg – 14 x 0,25 mg
Flunitrazepam	0,5 mg – 1 mg	0,5 mg – 1 mg	0,5 x 1 mg – 1 x 1 mg	28	14 x 1 mg – 28 x 1 mg
Midazolam	7,5 mg – 15 mg	7,5 mg – 15 mg	1 x 7,5 mg – 1 x 15 mg	28	28 x 7,5 mg – 28 x 15 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
LSE (2 mg/ml)	= 3,75 ml – 7,5 ml	= 3,75 ml – 7,5 ml	= 3,75 ml -7,5 ml		= 105 ml – 210 ml
Lorazepam	0,5 mg – 2,5 mg	0,5 mg – 2,5 mg	0,5 x 1 mg – 1 x 2,5 mg	28	14 x 1 mg – 28 x 2,5 mg
Oxazepam	10 mg – 30 mg	10 mg – 30 mg	1 x 10 mg – 2 x 15 mg	28	28 x 10 mg – 56 x 15 mg
Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten					
Zolpidem	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	28	28 x 10 mg
Zopiclon	7,5 mg	7,5 mg	1 x 7,5 mg	28	28 x 7,5 mg
Eszopiclon	1 mg – 3 mg	1 mg – 3 mg	1 x 1 mg – 1 x 3 mg	28	28 x 1 mg – 28 x 3 mg
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daridorexant 50 mg	20 FTA	159,21 €	2,00 €	14,04 €	143,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Brotizolam 0,25 mg ⁵	20 TAB	14,48 €	2,00 €	0,25 €	12,23 €
Eszopiclon 1 mg ⁵	30 FTA	15,35 €	2,00 €	0,32 €	13,03 €
Eszopiclon 3 mg ⁵	30 FTA	18,78 €	2,00 €	0,59 €	16,19 €
Flunitrazepam 1 mg ⁵	20 FTA	14,48 €	2,00 €	0,25 €	12,23 €
Lorazepam 1 mg ⁵	20 TAB	12,85 €	2,00 €	0,12 €	10,73 €
Lorazepam 2,5 mg ⁵	20 TAB	14,09 €	2,00 €	0,22 €	11,87 €

⁵Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Lormetazepam 1 mg ⁵	20 TAB	14,48 €	2,00 €	0,25 €	12,23 €
Midazolam 2 mg/ml	30 LSE	18,79 €	2,00 €	0,36 €	16,43 €
Midazolam 2 mg/ml	100 LSE	23,80 €	2,00 €	0,59 €	21,21 €
Oxazepam 10 mg ⁵	10 TAB	11,97 €	2,00 €	0,05 €	9,92 €
Oxazepam 10 mg ⁵	20 TAB	12,38 €	2,00 €	0,09 €	10,29 €
Oxazepam 15 mg ⁵	10 TAB	12,16 €	2,00 €	0,07 €	10,09 €
Oxazepam 15 mg ⁵	50 TAB	13,91 €	2,00 €	0,21 €	11,70 €
Temazepam 10 mg ⁵	10 WKA	12,58 €	2,00 €	0,10 €	10,48 €
Temazepam 10 mg ⁵	20 WKA	13,60 €	2,00 €	0,18 €	11,42 €
Temazepam 20 mg ⁵	10 WKA	13,11 €	2,00 €	0,14 €	10,97 €
Temazepam 20 mg ⁵	20 WKA	14,48 €	2,00 €	0,25 €	12,23 €
Triazolam 0,25 mg ⁵	20 TAB	14,48 €	2,00 €	0,25 €	12,23 €
Triazolam 0,25 mg ⁵	10 TAB	13,11 €	2,00 €	0,14 €	10,97 €
Zolpidem 10 mg ⁵	10 FTA	13,53 €	2,00 €	0,18 €	11,35 €
Zolpidem 10 mg ⁵	20 FTA	15,40 €	2,00 €	0,33 €	13,07 €
Zopiclon 7,5 mg ⁵	14 FTA	14,27 €	2,00 €	0,24 €	12,03 €
Abkürzungen: FTA = Filmtablette; LSE =Lösung zum Einnehmen; TAB = Tablette; WKA =Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Daridorexant eingesetzt werden können

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

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Oktober 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 15. November 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daridorexant beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. November 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Daridorexant beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 8. Februar 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 9. März 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 27. März 2023 statt.

Mit Schreiben vom 28. März 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 21. April 2023 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 3. Mai 2023 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 12. Mai 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	22. März 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. März 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung
AG § 35a	5. April 2023 26. April 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	3. Mai 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	12. Mai 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 12. Mai 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken