



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Daridorexant (D-891)

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. Heidbreder, 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 eigenen 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 Benzodiazepinanaloga –, 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 Arzneimitteltelegramm 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