

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Daridorexant (QUVIVIQ®)*

Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 14.11.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	35

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-8: Zusatznutzen von Daridorexant auf Basis der Ergebnisse.....	23
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	33
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	33

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ASK	Arzneistoffkatalognummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B/Z	Benzodiazepine/Z-Substanzen
BSC	Bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (engl. <i>Best-Supportive Care</i> )
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl. <i>Chronic obstructive pulmonary disease</i> )
DORA	Duale Orexin-Antagonisten
DSST	Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (engl. <i>Digit Symbol Substitution Test</i> )
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. <i>European Medicines Agency</i> )
FEV	Forcierte expiratorische Volumen
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure (Gammaaminobuttersäure)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IDSIQ	Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnischer Störung (engl. <i>Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire</i> )
ISI	Insomnia Severity Index
KI	Konfidenzintervall
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
KVT-I	Kognitive Verhaltenstherapie Insomnie
LPS	Einschlaflatenz (klinisch gemessen; engl. <i>Latency to Persistent Sleep</i> )
mg	Milligramm
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
MMRM	Mixed effect Models Repeat Measurements
NiS	Niederschrift
OSA	obstruktive Schlafapnoe (engl. <i>obstructive sleep apnea</i> )

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

P	P-Wert
POR	<i>Peto Odds Ratio</i>
PT	bevorzugter Begriff (engl. <i>preferred term</i> )
PZN	Pharmazentralnummer
SDQ	Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch wie in den Studien für Daridorexant verwendet (engl. <i>Sleep Diary Questionnaire</i> )
SDS	Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. <i>Sheehan Disability Scale</i> )
sLSO	Verzögerter Schlafbeginn (selbstberichtet; engl. <i>subjective Latency to Sleep Onset</i> )
SD	Standardabweichung
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA (engl. <i>System Organ Class</i> )
sTST	Empfundene Gesamtschlafdauer (selbstberichtet; engl. <i>subjective Total Sleep Time</i> )
sUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
sWASO	Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (selbstberichtet; engl. <i>subjective Wake After Sleep Onset</i> )
TST	Gesamtschlafdauer (klinisch gemessen; engl. <i>Total Sleep Time</i> )
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala des SDQ
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WASO	Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (klinisch gemessen; engl. <i>Wake After Sleep Onset</i> )
Z-Substanzen	Nicht-Benzodiazepin-GABA-Rezeptor-Agonisten (Zolpidem, Zopiclon, Eszopiclon)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**Disclaimer zur Verwendung gendergerechter Sprache**

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung wird eine gendergerechte Sprache verwendet, soweit dies mit der vorhandenen Evidenz vereinbar ist. Bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern wird eine neutrale Form verwendet, insofern dies möglich ist. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter (w/m/d). Eine ggf. dennoch vorhandene verkürzte Sprachform oder mit Sternchen (\*) hat lediglich formale Gründe und beinhaltet keinerlei Wertung.

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.



**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH
<b>Anschrift:</b>	Dachauer Straße 63 80335 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
<b>Anschrift:</b>	Marie-Curie-Str. 8 79539 Lörrach

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Daridorexant</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>QUVIVIQ®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>noch nicht zugewiesen</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>noch nicht zugewiesen</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>QUVIVIQ® 50 mg 20 FTA (N2) PZN: 18113093</b> <b>QUVIVIQ® 25 mg 20 FTA (N2) PZN: 18113064</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>F51.0</b>
<b>ICD-11-Code</b>	<b>7A00</b>
<b>Alpha-ID</b>	1 I109840 F51.0   Idiopathische Insomnie 1 I3068 F51.0   Nichtorganische Hyposomnie 1 I3067 F51.0   Nichtorganische Insomnie 1 I80341 F51.0   Psychogene Schlaflosigkeit 1 I109842 F51.0   Psychophysiologische Insomnie

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
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. <sup>b</sup>	29.04.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		
b: mit einer Behandlungsdauer von 28 Tagen, gemäß der Arzneimittelrichtlinie Anlage III, Nr. 32		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Nicht zutreffend.	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A1	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)	Medikamentöse Kurzzeittherapie von 4 Wochen (28 Tage) mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten ( <i>Zolpidem 10 mg</i> ), ggf. gefolgt von BSC (Best Supportive Care)
A2	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)	Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

#### Anwendungsgebiet

Bei Daridorexant handelt es sich um den ersten und einzigen Vertreter einer neuen Substanzklasse in Europa, den dualen Orexin-Antagonisten (DORA). Mit ihrem selektiven und zielgerichteten Ansatz und – falls erforderlich – der Möglichkeit einer Langzeittherapie unterscheiden sich DORA in der Wirkweise und Anwendung grundlegend von allen bisher verfügbaren Therapieoptionen.

**Fragestellung A1:**

Medikamentöse Kurzzeittherapie 4 Wochen (28 Tage) mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten, ggf. gefolgt von BSC (Best Supportive Care).

In seiner Niederschrift (NiS) zum Beratungsgespräch (2021-B-281) vom 01.12.2021 hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Daridorexant im vorliegenden Anwendungsgebiet eine medikamentöse Kurzzeittherapie mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten (Z-Substanzen), ggf. gefolgt von Best Supportive Care (BSC), definiert. Diese Arzneimittel müssen im Anwendungsgebiet von Daridorexant zugelassen sein. Dementsprechend kommen für Daridorexant folgende Arzneimittel in Betracht: Zolpidem, Zopiclon, Eszopiclon, Flurazepam, Flunitrazepam, Temazepam Nitrazepam und Triazolam. Die genannten Benzodiazepine bzw. Z-Substanzen entsprechen den Kriterien des 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung des G-BA. Die Zweckmäßigkeit ist zu dem durch die Festbetragsgruppen bestätigt (Benzodiazepine, Gruppe 2; bzw. Benzodiazepin-verwandte Mittel, Gruppe 2). Im Anwendungsgebiet besteht generell eine Verordnungseinschränkung gemäß Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) Anlage III, Nr. 32, die den Einsatz schlaferzwingender, schlafanstößender, schlaffördernder oder beruhigender Mittel auf eine Kurzzeitbehandlung von bis zu 4 Wochen (28 Tage) beschränkt. Der G-BA hat daher bestimmt, dass das einzureichende Dossier zum aktuellen Zeitpunkt eine Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen umfassen kann.

Hinsichtlich der zVT führt die Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH (nachfolgend Idorsia genannt) trotz inhaltlicher Bedenken einen Vergleich gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durch und wählt aus den verfügbaren gleichermaßen zweckmäßigen Therapieoptionen Zolpidem 10 mg als Einzelsubstanz als zVT.

**Fragestellung A2:**

Dem deutschen Versorgungskontext entsprechend leitet Idorsia ergänzend auch den Zusatznutzen von Daridorexant im Anwendungsgebiet gegenüber einer optimierten, nicht-medikamentösen Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo; Kurzbezeichnung Optimierte Versorgung) als zVT ab.

Es wird sowohl in der NiS des G-BA als auch in der AWMF-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ beschrieben, dass die nicht-medikamentöse Behandlung mittels Kognitiver Verhaltenstherapie Insomnie (KVT-I) die erste Therapieoption für Erwachsene mit Insomnischer Störung ist. Eine KVT-I kann sowohl als Einzel- und/oder als Gruppentherapie und/oder digital erfolgen, ist jedoch nicht immer verfügbar. Der G-BA stellt im Hinblick auf die Zulassungsstudien klar, dass Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung, die bereits eine KVT-I bei Studieneinschluss erhielten, die KVT-I weiterhin fortführen konnten.

Idorsia sieht jedoch in Hinblick auf die zahlreichen Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung, die keine medikamentöse Behandlung - aufgrund

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- des Abhängigkeitspotentials,
- der Verhinderung einer Medikalisierung,
- der Verordnungseinschränkung gemäß AM-RL Anlage III, Nr. 32

erhalten, eine optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo; Kurzbezeichnung Optimierte Versorgung) als weitere maßgebliche Behandlungsoption an. Eine optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit schließt die Kenntnisse und Erfahrungen der behandelnden ärztlichen und psychologischen Fachpersonen, eine Beratung hinsichtlich einer umfassenden Schlafhygiene und weiterer schlaffördernder Maßnahmen ein. Sie umfasst auch die KVT-I in jedweder Form, soweit verfügbar.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Bewertung des Zusatznutzens von Daridorexant 50 mg für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung wird anhand eines direkten Vergleichs der RCT-Studie AC-078A201 (im Folgenden Studie 201 genannt) gegenüber der vom G-BA definierten zVT (Zolpidem 10 mg; Fragestellung A1) sowie einer Meta-Analyse auf Basis der Studie 201 und der RCT-Studie ID-078A301 (im Folgenden Studie 301 genannt) (Optimierte Versorgung; Fragestellung A2) (vgl. bzgl. der Fragestellung Tabelle 1-6) abgeleitet.

**Die im Fließtext für die Endpunkte zur Wirksamkeit angegebenen Mittelwerte (MW) beruhen auf den beobachteten Rohwerten (*Raw Means*), die MW-Differenzen kommen aus einem Mixed Model (MMRM). Dadurch können auf den ersten Blick Inkonsistenzen entstehen, die sich aber durch die unterschiedlichen Modelle erklären lassen. Dies betrifft insbesondere Fragestellung A1.**

### Fragestellung A1 (Daridorexant 50 mg vs. Zolpidem 10 mg, Ergebnisse aus Studie 201)

#### *Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte*

Für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (engl. *subjective Total Sleep Time*, sTST) zeigt sich unter Daridorexant ab Woche 2 eine im Mittel über dem klinisch relevanten Schwellenwert von 55 Minuten liegende und im zeitlichen Verlauf weiter ansteigende Verbesserung. Der klinisch relevante Schwellenwert wird unter Zolpidem im Mittel zu keiner Woche erreicht. Diese deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens unter Daridorexant über die Zeit mündet für Woche 4 in einem signifikanten Vorteil hinsichtlich der durchschnittlichen Veränderung der empfundenen Gesamtschlafdauer im Vergleich zum Ausgangswert von Daridorexant (77,4 Minuten) gegenüber Zolpidem (53,23 Minuten) (MWD 21,54 Minuten [95 %-KI: 5,74; 37,34];  $p = 0,0078$ ). Im Daridorexant-Arm wird der klinisch relevante Schwellenwert der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten damit deutlich übertroffen, im Zolpidem-Arm wird dieser nicht erreicht. Die empfundene Gesamtschlafdauer wird unter Daridorexant signifikant stärker verlängert als unter Zolpidem. Die Responder-Analysen belegen zudem, dass der klinisch relevante Schwellenwert



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von 55 Minuten pro Nacht unter Daridorexant (50 %) gegenüber Zolpidem (27,6 %) in Woche 1 mit einer um 81 % höheren Wahrscheinlichkeit statistisch signifikant häufiger und somit früher erreicht wird als unter Zolpidem (RR 1,81 [95 %-KI: 1,11, 2,97];  $p = 0,0179$ ). Von Woche 2 bis 4 liegt ein numerischer Vorteil für Daridorexant gegenüber Zolpidem vor.

*Morbidität – Klinische Endpunkte*

Für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *Wake After Sleep Onset*, WASO) zeigt sich für Woche 4 in der durchschnittlichen Veränderung der Gesamtdauer der Wachphasen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (-46,97 Minuten) gegenüber Zolpidem (-37,08 Minuten) (MWD -12,1 Minuten [95 %-KI: -22,4; -1,82];  $p = 0,0213$ ). Dieser signifikante Vorteil zeigt sich nach 4 Wochen ebenfalls im dritten und vierten Quartil (WASOQ3 -16,08 vs. -12,3 Minuten (MWD -4,63 Minuten [-9,02; -0,24];  $p = 0,0390$ ); WASOQ4 -16,57 vs. -9,67 Minuten (MWD -8,58 Minuten [-14,86; -2,31];  $p = 0,0075$ )) sowie für die sechste und siebte Stunde der Nacht (WASOH6 -9,16 vs. -4,89 Minuten (MWD -4,09 Minuten [-6,81; -1,37];  $p = 0,0033$ ); WASOH7 -7,56 vs. -4,59 Minuten (MWD -4,81 Minuten [-8,09; -1,52];  $p = 0,0042$ )). Die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn wird unter Daridorexant signifikant stärker verkürzt als unter Zolpidem.

*Nebenwirkungen*

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – gegliedert nach Systemorganklasse (engl. *system organ class*, SOC) und bevorzugten Begriffen (engl. *preferred terms*, PT) zeigt sich nach 4 Wochen, dass UE in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes im Zolpidem-Arm (0,0 %) seltener vorkommen als im Daridorexant-Arm (8,2 %) (Peto Odds Ratio, POR 7,78 [95 %-KI: 1,31; 46,3];  $p = 0,0241$ ). Hierbei handelt es sich bis auf eine Ausnahme (Angioödem,  $n = 1$ ) um nicht schwerwiegende, nicht-schwere unerwünschte Ereignisse, deren Ausmaß somit nicht in die Saldierung eingeht. Dagegen zeigen sich hinsichtlich der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (einschließlich Entzündungen am Applikationsort, Ermüdung, Gangstörung und Hautrötung am Applikationsort) nach 4 Wochen statistisch signifikante Vorteile von Daridorexant gegenüber Zolpidem (0,0 % vs. 10,0 %, POR 0,12 [95 %-KI: 0,02; 0,63];  $p = 0,0116$ ) (Ausmaß beträchtlich), ebenso hinsichtlich des PT Ermüdung (0,0 % vs. 6,7 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,92];  $p = 0,0411$ ) (Ausmaß gering). Ebenso statistisch signifikant ist der Vorteil von Daridorexant gegenüber Zolpidem in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes für den PT Oberbauchschmerzen (0 % gegenüber 6,7 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,92];  $p = 0,0411$ ) (Ausmaß gering) und in der SOC Erkrankungen des Nervensystems für den im Zusammenhang mit einer Chronischen Insomnischen Störung klinisch relevanten PT Schwindelgefühl mit PT Schwindel ergänzt (0 % vs. 6,7 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,92];  $p = 0,0411$ ) (Ausmaß gering). Oberbauchschmerzen sind eine bekannte Nebenwirkung gemäß Fachinformation. Bei Schwindelgefühl/Schwindel sowie Ermüdung (Fatigue/Tagesschläfrigkeit) handelt es sich um sehr wichtige patientenrelevante Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Chronischen Insomnischen Störung.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich somit für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage) ein Hinweis auf einen geringeren Schaden (Ausmaß maximal beträchtlich) von Daridorexant 50 mg gegenüber Zolpidem 10 mg.

### **Fazit für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage) für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem)**

Bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung sind die medikamentösen Therapiemöglichkeiten aufgrund der Gewöhnungseffekte und des Abhängigkeitspotenzials der Benzodiazepine und Z-Substanzen bisher sehr eingeschränkt. Mit Daridorexant ist eine wirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung dieser chronischen und bisher nicht zufriedenstellend behandelbaren Erkrankung verfügbar. Es handelt sich daher um eine nachhaltige und gegenüber der zVT B/Z (im vorliegenden Falle Zolpidem) bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Satz 1 VerfO des G-BA.

In der Gesamtschau ergibt sich für Fragestellung A1 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant gegenüber Zolpidem.

### **Fragestellung A2 (Daridorexant 50 mg vs. Optimierte Versorgung, Ergebnisse aus Studien 201 und 301 sowie Langzeit-Sicherheitsergebnisse aus Studie 303)**

#### *Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte*

Die durchschnittliche Veränderung im ISI-Gesamtwert gegenüber dem Ausgangswert ist nach 4 Wochen im Daridorexant-Arm mit -5,46 größer als unter einer Optimierten Versorgung mit -3,79 (MWD -1,71 [95 %-KI: -2,49; -0,94];  $p < 0,0001$ ). Weiterhin wird im Daridorexant-Arm eine Reduzierung des Schweregrads der Schlaflosigkeit von „moderate Schlaflosigkeit“ (ISI-Gesamtwert 15 bis 21 Punkte) auf „unterschwellige Schlaflosigkeit“ (ISI-Gesamtwert 8 bis 14 Punkte) erreicht, unter einer Optimierten Versorgung wird diese nicht erreicht. Für die 7 einzelnen Zustandsbeschreibungen des ISI zeigt sich, bis auf die Zustandsbeschreibung 103 (Problem, am Morgen zu früh aufzuwachen), ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung ( $p < 0,05$ ). Insgesamt findet sich auf Ebene dieses Endpunkts ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung.

Für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) zeigt sich in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (50,69 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (28,25 Minuten) (MWD 21,5 Minuten [95 %-KI: 13,86; 29,13];  $p < 0,0001$ ). Die patientenrelevante Verlängerung der Gesamtschlafdauer ist in allen vier Wochen unter Daridorexant-Behandlung größer als unter Behandlung mit einer Optimierte Versorgung, ohne Erreichen des klinisch relevanten Schwellenwerts der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten.

Die Responder-Analysen belegen zudem, dass die Chance, unter Daridorexant den klinisch relevanten Schwellenwert der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Minuten zu erreichen, über den Zeitverlauf bis zu 2,28-fach höher ist als unter einer Optimierten Versorgung (Woche 1: RR 2,28 [95 %-KI: 1,67, 3,13];  $p < 0,0001$ ). Dieser Vorteil für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung bleibt bis einschließlich Woche 4 statistisch signifikant. Es zeigt sich, dass der klinisch relevante Schwellenwert von 55 Minuten pro Nacht unter Daridorexant (44,2 %) gegenüber einer Optimierten Versorgung (24,6 %) in Woche 4 mit einer um 80 % höheren Wahrscheinlichkeit statistisch signifikant häufiger und somit früher erreicht wird als unter einer Optimierten Versorgung (RR 1,8 [95 %-KI: 1,45, 2,23];  $p < 0,0001$ ). Daher liegt eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung für den Endpunkt sTST vor, der auch Eingang in die Fachinformation gefunden hat.

Insgesamt findet sich somit auf Ebene dieses Endpunkts ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung.

Für den Endpunkt Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des *Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire* (IDSIQ) -Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit sowie den individuellen Zustandsbeschreibungen, zeigt sich in Studie 301 nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung sowohl für den IDSIQ-Gesamtwert (-13,86 vs. -6,55; MWD -7,08 [95 % KI: -9,96; -4,2];  $p < 0,0001$ ) als auch für die Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition (-5,92 vs. -3,23; MWD -2,66 [95 % KI: -3,89; -1,44];  $p < 0,0001$ ), Stimmung (-4,06 vs. -1,22; MWD -2,68 [95 % KI: -3,62; -1,75];  $p < 0,0001$ ) und Tagesschläfrigkeit (-3,88 vs. -2,09; MWD -1,73 [95 % KI: -2,59; -0,87];  $p = 0,0001$ ).

Diese Überlegenheit von Daridorexant für alle Aspekte der Tagesaktivität, sowohl hinsichtlich Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit als auch insgesamt stellt eine bisher nicht erreichte und deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Dies ist insbesondere relevant, weil eine Verbesserung der Tagesaktivität für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung direkt wahrnehmbar ist und erheblich zum Wohlbefinden der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung beiträgt. Weiterhin zeigt die Responder-Analyse, dass sowohl beim IDSIQ-Gesamtwert als auch bei den einzelnen Symptomskalen unter Anwendung der validierten klinisch relevanten Schwelle für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung, diese unter Daridorexant nach 4 Wochen mit einer bis zu 1,77-fach höheren Chance erreicht werden als unter einer Optimierten Versorgung. Eine klinisch bedeutsame Verbesserung des IDSIQ-Gesamtwerts von  $\geq 17$  Punkten erreichen im Daridorexant-Arm mit 35,6 % signifikant mehr Erwachsene als unter einer Optimierten Versorgung mit 22,3 % (RR 1,6 [95 %-KI: 1,24, 2,08];  $p = 0,0004$ ). Eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Symptomskala Aufmerksamkeit/Kognition von  $\geq 9$  Punkten erreichen im Daridorexant-Arm mit 31,7 % signifikant mehr Erwachsene als unter einer Optimierten Versorgung mit 17,9 % (RR 1,77 [95 %-KI: 1,32; 2,37];  $p = 0,0001$ ). Eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Symptomskala Stimmung von  $\geq 4$  Punkten erreichen im Daridorexant-Arm mit 41,6 % signifikant mehr Erwachsene als unter einer Optimierten Versorgung mit 23,9 % (RR 1,74 [95 %-KI: 1,37; 2,21];  $p < 0,0001$ ). Eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Symptomskala Tagesschläfrigkeit von  $\geq 4$  Punkten erreichen im Daridorexant-Arm mit 41,6 %

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

signifikant mehr Erwachsene als unter einer Optimierten Versorgung mit 30,9 % (RR 1,35 [95 %-KI: 1,09; 1,67];  $p = 0,0068$ ). In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurden die Patientenpräferenzen bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung am stärksten von der Tagesaktivität beeinflusst. Somit liegt eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung hinsichtlich des Endpunktes Tagesaktivität, bewertet anhand des IDSIQ-Gesamtwerts sowie den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit vor.

Insgesamt ist auf Ebene des Endpunktes Tagesaktivität von einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung auszugehen.

Weitere selbstberichtete Endpunkte mit Zusatznutzen für Daridorexant sind der Endpunkt Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. *Sheehan Disability Scale*, SDS) (Ausmaß gering), der Endpunkt Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des *Sleep Diary Questionnaire* (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS) für Wachheit am Tag, Schlaftiefe, Tagesaktivität und Schlafqualität (Ausmaß jeweils gering), Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *subjective Wake After Sleep Onset*, sWASO) (Ausmaß gering) und Empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. *subjective Latency to Sleep Onset*, sLSO) (Ausmaß gering).

#### *Morbidität – Klinische Endpunkte*

Für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *Wake After Sleep Onset*, WASO) zeigt sich in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 nach vier Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung (-32,65 vs. -14,34 Minuten; MWD -21,7 Minuten [95 %-KI: -26,46; -16,97];  $p < 0,0001$ ).

Dieser signifikante Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung zeigt sich nach vier Wochen ebenfalls in allen vier Quartilen sowie für die sechste und siebte Stunde der Nacht.

Die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) wird unter Daridorexant signifikant stärker verkürzt als unter einer Optimierten Versorgung, insbesondere im Verlauf der späteren Schlafphase, so dass sich auf Ebene dieses Endpunktes ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung findet.

Für den Endpunkt Gesamtschlafdauer (engl. *Total Sleep Time*, TST) zeigt sich in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil gegenüber dem Ausgangswert von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung (61,48 vs. 34,4 Minuten; MWD 32,5 Minuten [95 %-KI: 26,12; 38,91];  $p < 0,0001$ ). Die Gesamtschlafdauer wird unter Daridorexant-Behandlung signifikant und deutlich stärker verlängert als unter Behandlung mit einer Optimierten Versorgung, so dass sich auf Ebene dieses Endpunktes ein

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung findet.

Für den Endpunkt Schlafeffizienz (definiert als  $100 \times [\text{TST} / \text{Zeit im Bett}]$ ) zeigt sich in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 ein signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung (12,88 vs. 7,16 %; MWD 6,84 % [95 %-KI: 5,52; 8,16];  $p < 0,0001$ ), jeweils nach vier Wochen. Der Anteil der tatsächlichen Schlafzeit wird unter Daridorexant-Behandlung signifikant und deutlich stärker vergrößert als unter Behandlung mit Optimierter Versorgung, so dass sich auf Ebene dieses Endpunkts ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung findet.

Ein weiterer klinischer Endpunkt mit Zusatznutzen für Daridorexant ist die Einschlaf latenz (engl. *Latency to Persistent Sleep*, LPS) (Ausmaß gering).

### *Nebenwirkungen*

Für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (DSST) sowie der SDQ – VAS zur morgendlichen Schläfrigkeit zeigt sich, basierend auf DSST, in Studie 301 nach 4 Wochen ein signifikant geringerer Schaden von Daridorexant (3,7) gegenüber einer Optimierten Versorgung (5,76) (MWD -2,1 [95 %-KI: -3,82; -0,38];  $p = 0,0170$ ), welcher numerisch in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 bestätigt wird (5,37 vs. 6,76), ebenfalls nach 4 Wochen, bei fehlender statistischer Signifikanz. Diese Ergebnisse unterstützen die Ableitung des Zusatznutzens für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Basierend auf der SDQ-VAS zur morgendlichen Schläfrigkeit zeigt sich in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 nach 4 Wochen ein signifikant geringerer Schaden von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung (11,14 vs. 7,3; MWD 4,24 ([95 %-KI: 1,99; 6,5];  $p = 0,0002$ ). Der Rückgang der kognitiven Funktionsbeeinträchtigung am nächsten Morgen und der morgendlichen Schläfrigkeit fällt im Daridorexant-Arm signifikant stärker aus als unter einer Optimierten Versorgung, was eine deutliche Verbesserung der Erkrankungssituation darstellt. Es ist von einem geringeren Schaden (Ausmaß maximal beträchtlich) unter Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung auszugehen.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT zeigt sich in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 nach vier Wochen, dass UE in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes unter einer Optimierter Versorgung (0,5 %) seltener vorkommen als im Daridorexant-Arm (2,4 %), bei statistischer Signifikanz (POR 3,66 [95 %-KI: 1,1; 12,11];  $p = 0,0337$ ). Dies trifft ebenso auf UE in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen zu (0,5 % vs. 2,4 %; POR 3,63 [95 %-KI: 1,1; 11,92];  $p = 0,0338$ ). Hierbei handelt es sich um nicht schwerwiegende, nicht-schwere unerwünschte Ereignisse. Diese Nebenwirkungen zeigen sich im Alltag als klinisch gut beherrschbar und sind nicht charakteristisch für eine Chronische Insomnische Störung, was ihren nicht-schwerwiegenden Charakter bestätigt. Das Ausmaß des Schadens ist daher maximal gering.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Weiterhin werden die 52-Wochen-Daten zu Daridorexant im Vergleich zu einer Optimierten Versorgung vorgelegt. Diese unterstützen die Annahme, dass Daridorexant vergleichbar sicher wie Placebo ist. Zusätzlich zeigt sich bei der Inzidenz der schweren unerwünschten Ereignisse im Langzeitprofil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung (Studie 303) für die SOC Psychiatrische Erkrankungen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung (0 Ereignisse (0,0 %) vs. 2 Ereignisse (3,5 %); POR 0,03 [95 %-KI: 0,0; 0,69];  $p = 0,0279$ ). Die SOC Psychiatrische Erkrankungen ist hoch patientenrelevant, da bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung oftmals psychiatrische Komorbiditäten bestehen. Es ist daher bezüglich der SOC Psychiatrische Erkrankungen von einem geringeren Schaden (Ausmaß maximal beträchtlich) unter Daridorexant auszugehen.

Insgesamt weisen die Ergebnisse auf ein besonderes Sicherheitsprofil von Daridorexant hin. Die nicht schwerwiegenden (bzw. nicht-schweren) Nebenwirkungen unter Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung (SOC der Haut und des Unterhautgewebes sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen) erscheinen klinisch gut beherrschbar und nicht charakteristisch für das Krankheitsbild einer Chronischen Insomnischen Störung. Diesen Ergebnissen steht der geringere Schaden unter Daridorexant hinsichtlich der hoch patientenrelevanten Nebenwirkungen Residualeffekte sowie (gemäß Analyse der 52-Wochen-Daten) der SOC Psychiatrische Erkrankungen gegenüber.

**Fazit für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage) für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung)**

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Studien 201 und 301 zeigen in der Gesamtschau nach 4 Wochen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage).

Insgesamt erweist sich Daridorexant 50 mg im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives und sicheres Arzneimittel. Eine Behandlung mit Daridorexant ist vergleichbar sicher wie eine Optimierte Versorgung bzw. Placebo. Signifikante nachhaltige Unterschiede zugunsten von Daridorexant 50 mg im Sinne einer deutlichen Verbesserung können insbesondere hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden.

Mit Daridorexant ist eine wirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung dieser chronischen und bisher nicht zufriedenstellend behandelbaren Erkrankung verfügbar. Insbesondere bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung, für die Benzodiazepine/Z-Substanzen nicht in Frage kommen und für die eine KVT-I nicht verfügbar ist, sind die Therapiemöglichkeiten bisher sehr eingeschränkt. Es handelt sich daher insgesamt um eine nachhaltige und gegenüber der zVT Optimierte Versorgung bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Satz 1 Verfo des G-BA.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es bestätigt sich, dass Daridorexant als dualer Orexin-Antagonist (DORA) sich mit seinem zielgerichteten Ansatz der Wirkweise und Anwendung grundlegend von allen bisher verfügbaren Therapieoptionen unterscheidet. Zusätzlich bietet Daridorexant – falls erforderlich – die Möglichkeit einer Langzeittherapie.

In der Gesamtschau ergibt sich für Fragestellung A2 ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A1	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)	ja
A2	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusatznutzen von Daridorexant auf Basis der Ergebnisse

Endpunktkategorie Endpunkt	Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) nach 4 Wochen (falls nicht anders benannt) (Studie 201)	Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung <sup>a</sup> ) nach 4 Wochen (falls nicht anders benannt) (Meta-Analyse Studien 201 und 301)	Bewertung Zusatznutzen vs. Optimierte Versorgung auf Basis der Meta-Analyse (falls nicht anders benannt)
<b>Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte</b>			
Schweregrad der Schlaflosigkeit, bewertet anhand des diagnostischen Instruments, dem Insomnia Severity Index (ISI)	-	-5,46 vs. -3,79 (MWD -1,71 [95 %-KI: -2,49; -0,94]; p < 0,0001)	Beträchtlich
Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. Sheehan Disability Scale, SDS)	-	-3,86 vs. -2,87 (MWD -1,01 [95 %-KI: -1,83; -0,19]; p = 0,0162)	Gering
Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS)	-		Gering
Wachheit am Tag	-	11,33 vs. 7,74 (MWD 3,97 [95 %-KI: 1,67; 6,27]; p = 0,0007)	
Schlaftiefe	-	14,75 vs. 9,24 (MWD 5,85 [95 %-KI: [3,34; 8,37]; p < 0,0001)	
Tagesaktivität	-	12,84 vs. 7,67 (MWD 5,32 [95 %-KI: [2,94; 7,69]; p < 0,0001)	
Schlafqualität	-	15,3 vs. 9,49 (MWD 6,25 [95 %-KI: 3,74; 8,76]; p < 0,0001)	
Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. subjective Wake After Sleep Onset, sWASO)	-	-23,4 vs. -17,15 Minuten (MWD -6,38 Minuten [95 %-KI: -12,26; -0,5]; p = 0,0333)	Gering



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Empfundene Gesamtschlafdauer (engl. subjective Total Sleep Time, sTST)	77,4 vs. 53,23 Minuten (MWD 21,54 Minuten [95 %-KI: 5,74; 37,34]; p = 0,0078)	50,69 vs. 28,25 Minuten (MWD 21,5 Minuten [95 %-KI: 13,86; 29,13]; p < 0,0001)	Vs. Zolpidem: Beträchtlich Vs. Optimierte Versorgung: Erheblich
Responder-Analyse (Veränderung $\geq$ 55 Minuten)	Woche 1: 50,0 % vs. 27,6 % (RR 1,81 [95 %-KI: 1,11, 2,97]; p = 0,0179) <i>(Woche 2-4 numerischer Vorteil für Daridorexant)</i>	Woche 1: 28,8 % vs. 12,6 % (RR 2,28 [95 %-KI: 1,67, 3,13]; p < 0,0001) Woche 2: 35,3 % vs. 18,4 % (RR 1,93 [95 %-KI: 1,49, 2,49]; p < 0,0001) Woche 3: 40,1 % vs. 20,6 % (RR 1,94 [95 %-KI: 1,53, 2,47]; p < 0,0001) Woche 4: 44,2 % vs. 24,6 % (RR 1,8 [95 %-KI: 1,45, 2,23]; p < 0,0001)	
Empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. subjective Latency to Sleep Onset, sLSO)	-	-17,33 vs. -9,41 Minuten (MWD -7,06 Minuten [95 %-KI: -11,2; -2,92]; p = 0,0008)	Gering
Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) -Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit sowie den individuellen Zustandsbeschreibungen	-	<b>Studie 301*</b>	Erheblich
Gesamtwert	-	-13,86 vs. -6,55 (MWD -7,08 [95 %-KI: -9,96; -4,2]; p < 0,0001)	
Aufmerksamkeit/Kognition	-	-5,92 vs. -3,23 (MWD -2,66 [95 %-KI: -3,89; -1,44]; p < 0,0001)	
Stimmung	-	-4,06 vs. -1,22 (MWD -2,68 ([95 % KI: -3,62; -1,75]; p < 0,0001)	
Tagesschläfrigkeit	-	-3,88 vs. -2,09 (MWD -1,73 ([95 % KI: -2,59; -0,87]; p = 0,0001)	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Responder-Analyse**			
Gesamtwert (Veränderung $\geq$ 17 Punkte)	-	35,6 % vs. 22,3 % (RR 1,6 [95 %-KI: 1,24, 2,08]; p = 0,0004)	
Aufmerksamkeit/Kognition (Veränderung $\geq$ 9 Punkte)	-	31,7 % vs. 17,9 % (RR 1,77 [95 %-KI: 1,32, 2,37]; p = 0,0001)	
Stimmung (Veränderung $\geq$ 4 Punkte)	-	41,6 % vs. 23,9 % (RR 1,74 [95 %-KI: 1,37, 2,21]; p < 0,0001)	
Tagesschläfrigkeit (Veränderung $\geq$ 4 Punkte)	-	41,6 % vs. 30,9 % (RR 1,35 [95 %-KI: 1,09; 1,67]; p = 0,0068)	
*Daten liegen nur für Studie 301 vor			
** basierend auf Phillips-Beyer et al. 2022b			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Morbidität – Klinische Endpunkte</b>			
Einschlaflatenz (engl. Latency to Persistent Sleep, LPS)	-	-30,64 vs. -21,82 Minuten (MWD -11,15 Minuten [95 %-KI: -15,41; -6,89]; p < 0,0001)	Gering
Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. Wake After Sleep Onset, WASO)	-46,97 vs. -37,08 Minuten (MWD -12,1 Minuten [95 %-KI: -22,4; -1,82]; p = 0,0213)	-32,65 vs. -14,34 Minuten (MWD -21,7 Minuten [95 %-KI: -26,46; -16,97]; p < 0,0001)	Vs. Zolpidem: Beträchtlich Vs. Optimierte Versorgung: Beträchtlich
WASOQ1	-	-1,21 vs. -0,07 Minuten (MWD -1,97 Minuten [95 %-KI: -3,14; -0,79]; p = 0,0010)	
WASOQ2	-	-9,43 vs. -4,14 Minuten (MWD -6,63 Minuten [95 %-KI: -8,6; -4,66]; p < 0,0001)	
WASOQ3	-16,08 vs. -12,3 Minuten (MWD -4,63 Minuten [-9,02; -0,24]; p = 0,0390)	-10,67 vs. -5,86 Minuten (MWD -6,73 Minuten [95 %-KI: -8,91; -4,55]; p < 0,0001)	
WASOQ4	-16,57 vs. -9,67 Minuten (MWD -8,58 Minuten [-14,86; -2,31]; p = 0,0075)	-12,15 vs. -4,46 Minuten (MWD -8,25 Minuten [95 %-KI: -10,92; -5,59]; p < 0,0001)	
WASOH6	-9,16 vs. -4,89 Minuten (MWD -4,09 Minuten [-6,81; -1,37]; p = 0,0033).	-4,79 vs. -2,88 Minuten (MWD -3,39 Minuten [95 %-KI: -4,73; -2,04]; p < 0,0001)	
WASOH7	-7,56 vs. -4,59 Minuten (MWD -4,81 Minuten [-8,09; -1,52]; p = 0,0042)	-5,8 vs. -0,93 Minuten (MWD -4,39 Minuten [95 %-KI: -5,79; -3,0]; p < 0,0001)	
Gesamtschlafdauer (engl. Total Sleep Time, TST)	-	61,48 vs. 34,4 Minuten (MWD 32,5 Minuten [95 %-KI: 26,12; 38,91]; p < 0,0001)	Beträchtlich
Schlafeffizienz (definiert als $100 \times [\text{TST} / \text{Zeit im Bett}]$ )	-	12,88 vs. 7,16 % (MWD 6,84 % [95 %-KI: 5,52; 8,16]; p < 0,0001)	Beträchtlich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Nebenwirkungen</b>			
Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (DSST) sowie SDQ - VAS			
SDQ-VAS zur morgendlichen Schläfrigkeit	-	11,14 vs. 7,3 (MWD 4,24 ([95 %-KI: 1,99; 6,5]; p = 0,0002)	Geringerer Schaden (Ausmaß maximal beträchtlich)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT			Vs. Zolpidem: Geringerer Schaden (Ausmaß maximal beträchtlich)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,0 % vs. 10,0 %, POR 0,12 [95 %-KI: 0,02; 0,63]; p = 0,0116)	-	
PT Ermüdung	0 % vs. 6,7 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,92]; p = 0,0411	-	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes			
PT Oberbauchschmerzen	0 % vs. 6,7 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,92]; p = 0,0411	-	
SOC Erkrankungen des Nervensystems			
PT Schwindelgefühl mit Schwindel ergänzt	0 % vs. 6,7 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,92]; p = 0,0411	-	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8,2 % vs. 0,0 %, POR 7,78 [95 %-KI: 1,31; 46,3]; p = 0,0241	2,4 % vs. 0,5 % (POR 3,66 [95 %-KI: 1,1; 12,11]; p = 0,0337)	Vs. Optimierte Versorgung: Höherer Schaden (Ausmaß maximal gering)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	-	2,4 % vs. 0,5 % (POR 3,63 [95 %-KI: 1,1; 11,92]; p = 0,0338)	
SOC Psychiatrische Erkrankungen	-	0,0 % vs. 3,5 % (POR 0,03 [95 %-KI: 0,0; 0,69]; p = 0,0279)	Geringerer Schaden (Ausmaß maximal beträchtlich)
<b>Gesamtschau</b>			
<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Beträchtlich (Hinweis)</b>	<b>Erheblich (Hinweis)</b>	
<p>DSST: Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (engl. Digit Symbol Substitution Test); IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnischer Störung (engl. Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire); KI: Konfidenzintervall; LPS: Einschlaf latenz (engl. Latency to Persistent Sleep); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; POR: Petos Odd Ratio; PT: bevorzugter Begriff (preferred term); RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; sLSO: empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. subjective Latency to Sleep Onset); sTST: empfundene Gesamtschlafdauer (engl. subjektive Total Sleep Time); SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; sWASO: empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. subjective Wake After Sleep Onset); SOC: Systemorganklasse (engl. System organ class); TST: Gesamtschlafdauer (engl. Total Sleep Time); UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ); WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. Wake After Sleep Onset)</p> <p>a: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p>			

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Insomnische Störung ist durch Schwierigkeiten, den Schlaf einzuleiten und/oder aufrechtzuerhalten und damit verbundener veränderter Stimmung, Kognition und Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Beeinträchtigung der Tagesaktivität bzw. Einschränkung der Lebensqualität gekennzeichnet. Die erwähnte beträchtliche Einschränkung der Tagesaktivität bezieht sich auf ein reges Portfolio an Auswirkungen, wie Vergesslichkeit, körperlicher, geistiger Ermüdung und weitere, die sich wiederum auf alle Bereiche des Lebens auswirken können. Der Leidensdruck von Patienten ist hoch, und zeigt sich sowohl quantitativ, in Form einer kurzen Schlafdauer, als auch qualitativ, durch ein unbefriedigendes Schlaferlebnis. Beide Aspekte führen zu einer Verringerung des Wohlbefindens, der Leistungsfähigkeit, Konzentrationsfähigkeit und Motivation am Tag und somit der Tagesaktivität.

Die Insomnische Störung wird gemäß dem ICD-10 im Anwendungsgebiet mit dem Kode F51.0 „nichtorganische Insomnie“ kodiert. Im Unterschied zum ICD-11, der die (Chronische) Insomnische Störung als eigenständige Allgemeinerkrankung anerkennt, sieht der ICD-10 die Schlafstörung in den meisten Fällen lediglich als Symptom einer organischen Erkrankung. Zum Zeitpunkt der Entwicklung des ICD-10 in den 80er und 90er Jahren des letzten Jahrtausends war allerdings das Orexin-System noch nicht bekannt.

Für den relevanten ICD-10 „F51.0“ müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- Einschlafstörungen und/oder Durchschlafstörungen und/oder frühmorgendliches Erwachen
- ungenügender Dauer und Qualität des Schlafes
- über einen beträchtlichen Zeitraum

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Für das Anwendungsgebiet von Daridorexant sind nicht-medikamentöse als auch medikamentöse Behandlungsoptionen verfügbar, die nachfolgend beschrieben sind.

### ***Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen***

Für die Chronische Insomnische Störung gibt es eine spezielle Kognitive Verhaltenstherapie (KVT), die KVT-Insomnie (KVT-I), mit verschiedenen Bausteinen. Die KVT-Insomnie konnte einen längerfristigen Behandlungseffekt nachweisen. Ergänzend zur KVT-I sind Hinweise der behandelnden ärztlichen und psychologischen Fachpersonen zur Schlafhygiene zu nennen, die der optimierten Versorgung zuzuordnen sind und dem deutschen Versorgungskontext entsprechen.

Die KVT-I ist jedoch nicht flächendeckend verfügbar und nicht jede an einer Chronischen Insomnischen Störung erkrankte Person kommt für eine Behandlung in Frage. Gleichwohl belegt dies die Literatur, dass die KVT-I im Versorgungsalltag nur bei ca. 5 % bis 10,9 % der Betroffenen Anwendung findet.

### ***Medikamentöse Behandlungsoptionen***

Die medikamentösen Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet sind der Verordnungseinschränkung gemäß AM-RL Anlage III, Nr. 32 unterworfen und können deshalb für eine einmalige maximale Behandlungsdauer von bis zu 4 Wochen (28 Tage) eingesetzt werden. Für Daridorexant ist eine mögliche Aufhebung der Verordnungseinschränkung Anlage III angezeigt und wird geprüft.

Für die Behandlung der Insomnischen Störung werden zu einem beträchtlichen Teil Benzodiazepine oder Z-Substanzen verwendet, die allerdings mit teils starken Nebenwirkungen, wie einer Toleranzentwicklung oder einem Abhängigkeitspotential behaftet sind. Entgegen den Maßnahmen zur Eindämmung der Toleranz- und Abhängigkeit (Abhängigkeitsanamnese, Verschreibung der kleinsten Packung, möglichst niedrige Dosierung, etc.) ist das Abhängigkeitspotential von Benzodiazepinen oder Z-Substanzen unumstritten. Für Daridorexant bestätigte die EMA in ihrer Zulassung, dass es bei Daridorexant keine Hinweise für Toleranzentwicklungen oder einem Abhängigkeitspotential gibt.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Wirkmechanismus, Wirkung und Sicherheit von Benzodiazepinen und Z-Substanzen*

Sowohl Benzodiazepine als auch Z-Substanzen entfalten ihre pharmakologische Wirkung über den GABA-A-Rezeptor. GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) ist der inhibitorische Neurotransmitter mit der größten Verbreitung im zentralen Nervensystem (ZNS). Benzodiazepine und Z-Substanzen weisen bzgl. des Wirkmechanismus als auch aus pharmakologischer Sicht kaum relevante Unterschiede auf.

Neben ihrem Abhängigkeitspotential haben Benzodiazepine und Z-Substanzen weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, z. B. verstärktes Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik nach Absetzen der Medikation (Rebound-Schlaflosigkeit, Rebound-Angst, delirante Syndrome, Krämpfe), Gedächtnisstörungen, sowie neuropsychiatrische Nebenwirkungen. Erkrankte, die unter anderem Zolpidem erhielten, zeigten in einer Metaanalyse zudem negative akute kognitive Effekte nach dem Tag der Einnahme.

*Ungedeckter Bedarf*

Besonders hervorzuheben sind die Daten von Heidebreder et al. in Bezug auf den ungedeckten medizinischen Bedarf. Dies zeigten, dass nur 16 % der Unbehandelten angaben, jemals von einer ärztlichen Fachperson eine Behandlung mit einem verschreibungspflichtigen Medikament angeboten bekommen zu haben. Auf Basis bestverfügbarer Evidenz ist demnach für den deutschen Versorgungskontext davon auszugehen, dass die Mehrzahl, der von einer Chronischen Insomnischen Störung betroffenen Personen nicht mit einem zugelassenen verschreibungspflichtigen Medikament behandelt wird und dieses auch nicht angeboten bekommt, was auf einen sehr hohen ungedeckten medizinischen Bedarf hinweist.

*Zusammenfassend sind bzgl. des ungedeckten Bedarfs drei Punkte hervorzuheben (3.2.1 und 3.2.2):*

- Die Erstlinienbehandlung ist nur bedingt einsetzbar.
- Medikamentöse Behandlungsoptionen sind nur beschränkt einsetzbar
- Neue Behandlungsoptionen, die die Tagesaktivität verbessern, insbesondere durch Verbesserung der empfundenen Erholbarkeit von Schlaf sowie keine Rebound-Effekte aufweisen, werden benötigt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)	1.896 – 79.079
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)	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. <sup>1</sup>	Fragestellung A1 <sup>2</sup> : beträchtlicher Zusatznutzen Fragestellung A2 <sup>3</sup> : erheblicher Zusatznutzen	1.896 – 79.079
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. 1: mit einer Behandlungsdauer von 28 Tagen, gemäß der Arzneimittelrichtlinie Anlage III, Nr. 32 2: vs. Zolpidem 3: vs. Optimierte Versorgung = Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)	298,50 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)	Zolpidem	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen	23,94 €
A	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)	Zopiclon	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen	25,21 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

A	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)	Eszopiclon	Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen, üblicherweise als Kurzzeitbehandlung	15,47 €
A	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)	Flunitrazepam	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen	25,42 €
A	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)	Flurazepam	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen	12,70 €
A	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)	Temazepam	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen	24,76 €
A	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)	Triazolam	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen	12,71 €
A	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)	Nitrazepam	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen	21,13 €
A	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)	KVT-I (Einzeltherapie; ggf. Fortführung der Behandlung)	Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien soll bei Erwachsenen jedes Lebensalters als erste Behandlungsoption für Schlafstörungen durchgeführt werden	603,30 €
A	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)	KVT-I (Gruppentherapie; ggf. Fortführung der Behandlung)	Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien soll bei Erwachsenen jedes Lebensalters als erste Behandlungsoption für Schlafstörungen durchgeführt werden	178,00 €
A	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)	somnio (DiGA; digitale KVT-I; ggf. Fortführung der Behandlung)	Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen (F51.0 Nichtorganische Insomnie) bei Erwachsenen	Verordnung (90 Tage) 225,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Es wird die Schreibweise aus der Fachinformation übernommen.

### **Anforderungen an die Qualifikationen von Ärztinnen und Ärzten**

Es werden in der Fachinformation und im Risk-Management-Plan keine besonderen Anforderungen an die Qualifikationen von Ärztinnen und Ärzten gestellt.

### **Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

### **Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung**

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt eine 50-mg-Tablette einmal pro Nacht und ist abends in den 30 Minuten vor dem Zubettgehen einzunehmen. Je nach klinischer Einschätzung können einige Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion oder bei einer gleichzeitigen Gabe von CYP3A4-Inhibitoren mit 25 mg einmal pro Nacht behandelt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Die maximale Tagesdosis beträgt 50 mg.

Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung sollte innerhalb von 3 Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen beurteilt werden. Es liegen klinische Daten für eine kontinuierliche Behandlung von bis zu 12 Monaten vor.

Die Behandlung kann ohne Titration auf eine niedrigere Dosis beendet werden.

Wenn ein Patient die Einnahme von QUVIVIQ vor dem Zubettgehen vergisst, sollte die Einnahme nicht während der Nacht nachgeholt werden.

QUVIVIQ kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden. Die Einnahme von QUVIVIQ unmittelbar nach einer großen Mahlzeit kann jedoch die Wirkung auf das Einschlafen reduzieren (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### **Gegenanzeigen**

Gegenanzeigen sind bei der Einnahme von Daridorexant eine Narkolepsie, eine gleichzeitige Einnahme starker CYP3A4-Inhibitoren (siehe 4.5 der Fachinformation) sowie eine Überempfindlichkeit gegen in Abschnitt 6.1 genannten sonstige Bestandteile.

### **Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen**

#### ***Ältere Personen***

Wegen der allgemeinen Sturzgefahr bei älteren Personen sollte Daridorexant in dieser Population mit Vorsicht angewendet werden, obwohl in klinischen Studien keine Zunahme der Sturzhäufigkeit unter Daridorexant im Vergleich zu Placebo beobachtet worden ist. Bei Patienten über 75 Jahren sollte QUVIVIQ mit Vorsicht angewendet werden, da die für diese Population verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit begrenzt sind.

#### ***ZNS-dämpfende Wirkungen***

Daridorexant wirkt vermindernd auf die Wachheit, deshalb sollten Patienten insbesondere in den ersten Tagen der Behandlung vor potenziell risikoreichen Tätigkeiten, dem Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen schwerer Maschinen auf mögliche Gefahren aufmerksam gemacht werden, es sei denn, sie fühlen sich völlig wach (siehe Abschnitt 4.7 der Fachinformation).

Bei gleichzeitiger Verordnung von QUVIVIQ und Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das ZNS ist aufgrund von potenziell additiven Wirkungen Vorsicht geboten und es sollte eine Dosisanpassung von QUVIVIQ oder den gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das ZNS in Betracht gezogen werden.

Patienten sollte hinsichtlich des Konsums von Alkohol während der Behandlung mit QUVIVIQ zur Vorsicht geraten werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

#### ***Schlafparalyse, Halluzinationen und Kataplexie-ähnliche Symptome***

Bei der Anwendung von Daridorexant kann eine Schlafparalyse, d. h. eine bis zu mehreren Minuten dauernde Unfähigkeit, sich während des Schlaf-Wach-Übergangs zu bewegen oder zu sprechen, sowie hypnagoge/hypnopompe Halluzinationen, einschließlich eindringlicher und

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

verstörender Wahrnehmungen, auftreten, hauptsächlich in den ersten Wochen der Behandlung (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei der Anwendung von dualen Orexin-Rezeptor-Antagonisten wurden Symptome, die einer leichten Kataplexie ähneln, berichtet.

Verordnende Ärzte sollten bei der Verordnung von QUVIVIQ Patienten über die Art dieser Ereignisse aufklären. Sollten solche Ereignisse auftreten, müssen die Patienten weiter untersucht werden und es sollte je nach Art und Schweregrad der Ereignisse ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

***Verschlechterung einer Depression und Suizidgedanken***

Bei Patienten mit primärer Depression, die mit Hypnotika behandelt werden, wurde eine Verschlechterung der Depression und Suizidgedanken und Suizidversuche berichtet. Wie andere Hypnotika auch, sollte QUVIVIQ bei Patienten mit Anzeichen einer Depression mit Vorsicht angewendet werden.

In klinischen Studien der Phase III wurden vereinzelte Fälle von Suizidgedanken bei Teilnehmern mit vorbestehenden psychiatrischen Störungen und/oder belastenden Lebensumständen in allen Behandlungsarmen, einschließlich Placebo, berichtet. Bei Patienten mit Depressionen kann eine Suizidneigung vorhanden sein und Vorsichtsmaßnahmen können erforderlich sein.

***Patienten mit psychiatrischen Begleiterkrankungen***

Bei Patienten mit psychiatrischen Begleiterkrankungen sollte QUVIVIQ mit Vorsicht angewendet werden, da die für diese Population verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit begrenzt sind.

***Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion***

Daridorexant führte weder bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer obstruktiver Schlafapnoe (OSA) noch bei Patienten mit mittelschwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zu einer Erhöhung der Häufigkeit von Apnoe-/Hypopnoe-Ereignissen und führte auch nicht zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung. Daridorexant wurde bei Patienten mit schwerer OSA (Apnoe-Hypopnoe-Index  $\geq 30$  Ereignisse pro Stunde) oder schwerer COPD (FEV1  $< 40$  % des Solls) nicht untersucht.

QUVIVIQ sollte bei Patienten mit schwerer OSA und schwerer COPD mit Vorsicht verordnet werden.

***Missbrauchspotenzial und Abhängigkeit***

In klinischen Studien mit Daridorexant gab es bei Studienteilnehmern mit Insomnie keine Anzeichen für einen Missbrauch oder Entzugserscheinungen, die auf eine körperliche Abhängigkeit nach dem Absetzen der Behandlung hinwiesen.

In einer Studie zur Untersuchung des Missbrauchspotenzials von Daridorexant (50, 100 und 150 mg) bei Menschen mit gelegentlichem Drogenkonsum ohne Insomnie (n = 72) zeigte sich bei Daridorexant (100 und 150 mg) eine ähnliche Bewertung der „Vorliebe/Beliebtheit“ wie bei Zolpidem (30 mg). Da Personen mit anamnestischem Missbrauch oder Abhängigkeit von Alkohol oder anderen Substanzen ein erhöhtes Risiko für den Missbrauch von QUVIVIQ haben können, sollten diese Patienten sorgfältig überwacht werden.

***Leberfunktionsstörung***

Eine Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

***Sonstige Bestandteile******Natrium***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.