

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daridorexant (QUVIVIQ®)

Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Modul 3 A

Chronische Insomnische Störung (Behandlung 28 Tage)

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 14.11.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	44
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	47
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	54
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	54
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	72
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	78
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	84
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	86
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	93
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	94
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	95
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	97
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	97
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	100
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	101
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	102
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	108
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	108
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	108
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	109
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	110

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Die 3 Ebenen des Hyperarousal	18
Tabelle 3-2: Diagnostische Kriterien der Insomnischen Störung	22
Tabelle 3-3: Insomnia Severity Index (Schweregrade).....	25
Tabelle 3-4: Darstellung der Erhebungsbögen und Symptome der Insomnischen Störung	25
Tabelle 3-5: Störungsspezifische Psychotherapie der Insomnischen Störung: KVT-I	29
Tabelle 3-6: Substanzen im Anwendungsgebiet	33
Tabelle 3-7: Unterschied in der Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) unter Daridorexant in der Studie ID-078A301, basierend auf Mignot (2022)	40
Tabelle 3-8: Unterschied in der Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt Einschlaflatenz (LPS) von Daridorexant in der Studie ID-078A301, basierend auf Mignot (2022)	41
Tabelle 3-9: Kriterien zur Wahl eines geeigneten Hypnotikums	43
Tabelle 3-10: Schätzungen der Behandlungsprävalenz für die Jahre 2010 bis 2015	46
Tabelle 3-11: Berechnung der Behandlungsprävalenz für den Zeitraum 2017 bis 2022.....	47
Tabelle 3-12: Schätzungen der Behandlungsprävalenz von 2022 bis 2027.....	47
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	47
Tabelle 3-14: Bevölkerungsstruktur in Deutschland.....	50
Tabelle 3-15: Prävalenz der F.51.0 AU-Diagnosen und beliebige (Diagnose aus mindestens einem der nachfolgenden Bereiche: stationär, ambulant, AU) Diagnosen	51
Tabelle 3-16: Betroffene mit medikamentöser Behandlung	52
Tabelle 3-17: Ergebnis der Behandlungsprävalenz für den Zeitraum 2017 bis 2022.....	52
Tabelle 3-18: Zusammenfassende Darstellung der Berechnungsschritte	53
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	54
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	78
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	85

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	85
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	86
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	87
Tabelle 3-28: Arzneimittelkosten der relevantesten Packungsgröße von Daridorexant	89
Tabelle 3-29: Arzneimittelkosten der kostengünstigsten Packungsgrößen von Zolpidem	89
Tabelle 3-30: Arzneimittelkosten der kostengünstigsten Packungsgrößen von Zopiclon	90
Tabelle 3-31: Arzneimittelkosten der kostengünstigsten Packungsgröße von Eszopiclon	90
Tabelle 3-32: Arzneimittelkosten der kostengünstigsten Packungsgröße von Flunitrazepam.....	91
Tabelle 3-33: Arzneimittelkosten der kostengünstigsten Packungsgröße von Flurazepam.....	91
Tabelle 3-34: Arzneimittelkosten der kostengünstigsten Packungsgröße von Temazepam	92
Tabelle 3-35: Arzneimittelkosten der kostengünstigsten Packungsgröße von Triazolam	92
Tabelle 3-36: Arzneimittelkosten der kostengünstigsten Packungsgrößen von Nitrazepam ...	93
Tabelle 3-37: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP	102
Tabelle 3-38: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	109

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Disponierende, auslösende und aufrechterhaltende Faktoren der Insomnischen Störung, eigene Darstellung nach Riemann et al. (2017)	17
Abbildung 3-2: Hypnogramm eines gesunden Menschen mit physiologischem Schlafverhalten, (Young, 2022)	20
Abbildung 3-3: Hypnogramm einer an der Insomnischen Störung erkrankten Person mit einer Durchschlafstörung, (Young, 2022).....	21
Abbildung 3-4: Hypnogramm einer an der Insomnischen Störung erkrankten Person mit einer Einschlafstörung, (Young, 2022)	21
Abbildung 3-5: Hypnogramm einer an der Insomnischen Störung erkrankten Person mit einer Durchschlafstörung und frühmorgendlichem Erwachen, (Young, 2022).....	21
Abbildung 3-6: Behandlungspfad bei Schlafstörungen, eigene Darstellung modifiziert nach Riemann et al. (2010)	24
Abbildung 3-7: Veränderung gegenüber Baseline nach 4 Wochen für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) unter Daridorexant, BSC als Placebo und Zolpidem in der Studie AC-078A201, basierend auf Dauvilliers et al. (2020)...	38
Abbildung 3-8: Veränderung gegenüber Baseline nach 2 und 4 Wochen für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) unter Daridorexant, BSC als Placebo und Zolpidem in der Studie AC-078A201, basierend auf Dauvilliers et al. (2020)	38
Abbildung 3-9: Veränderung gegenüber Baseline nach 12 Wochen für den sekundären Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) unter Daridorexant 50 mg und einer Optimierten Versorgung in der Studie ID-078A301, basierend auf Idorsia Pharmaceuticals Ltd. (2020a).....	42
Abbildung 3-10: Veränderung gegenüber Baseline nach 12 Wochen für den sekundären Endpunkt IDSIQ (sekundärer Endpunkt) unter Daridorexant 50 mg und einer Optimierten Versorgung in der Studie ID-078A301, basierend auf (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2020a).....	42
Abbildung 3-11: Flussdiagramm zur Bestimmung der für das Anwendungsgebiet von Daridorexant relevanten Population, eigene Darstellung.....	50

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (engl. <i>Adverse Events of Special Interest</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
AU-Diagnose	Arbeitsunfähigkeitsdiagnose
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
C-SSRS	Bewertungsskala für Suizidgedanken und -verhalten der Columbia Universität (engl. <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i>)
DDD	Definierte Tagesdosis (engl. <i>Defined Daily Dose</i>)
DiGA	Digitale Gesundheitsanwendung
DORA	Dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist
DSM	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen (engl. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
DSST	Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (engl. <i>Digit Symbol Substitution Test</i>)
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. <i>European Medicines Agency</i>)
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulographie
EPAR	Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht (engl. <i>European Public Assessment Report</i>)
EU	Europäische Union

EudraCT	Datenbank der europäischen Arzneizulassungsbehörden über klinische Studien (engl. <i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database</i>)
GABA	γ -Aminobuttersäure (Gammaaminobuttersäure)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (engl. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICSD	Internationale Klassifikation der Schlafstörungen (engl. <i>International Classification of Sleep Disorders</i>)
IDSIQ	Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnischer Störung (engl. <i>Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire</i>)
ISI	Diagnostischer Index für den Schweregrad der Schlafstörung (engl. <i>Insomnia Severity Index</i>)
IU	Internationale Einheit (engl. <i>International Unit</i>)
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
KVT-I	Kognitive Verhaltenstherapie Insomnie
LPS	Einschlaflatenz (klinisch erhoben; engl. <i>Latency to Persistent Sleep</i>)
LS(QM)	Methode der kleinsten Quadrate (engl. <i>Least Square Method (on) means</i>)
mg	Milligramm
min.	Minuten
NiS	Niederschrift
Non-REM	<i>Non-Rapid Eye Movement</i> (keine schnellen Augenbewegungen)
Optimierte Versorgung	Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe einer ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit
p	p-Wert
RCT	Randomisierte Kontrollierte Studie (engl. <i>Randomized Controlled Trial</i>)

REM	<i>Rapid Eye Movement</i> (schnelle Augenbewegungen)
SDQ	Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch wie in den Zulassungsstudien für Daridorexant verwendet (engl. <i>Sleep Diary Questionnaire</i>)
SDS	Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. <i>Sheehan Disability Scale</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
sUE	Schwere Unerwünschte Ereignisse
SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
sLSO	Verzögerter Schlafbeginn (selbstberichtet; engl. <i>subjective Latency to Sleep Onset</i>)
sTST	Empfundene Gesamtschlafdauer (selbstberichtet; engl. <i>subjective Total Sleep Time</i>)
sWASO	Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (selbstberichtet; engl. <i>subjective Wake After Sleep Onset</i>)
Tagesaktivität	Tagesbefindlichkeit bzw. Leistungsfähigkeit am Tag
TST	Gesamtschlafdauer (klinisch gemessen; engl. <i>Total Sleep Time</i>)
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)
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.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Daridorexant (QUVIVIQ®) ist für die Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie) von mindestens 3 Monaten Dauer und beträchtlichem Einfluss auf die Tagesaktivität zugelassen (European Medicines Agency (EMA), 2022).

Gemäß Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) Anlage III, Nr. 32 (Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung) ist die Verordnungsfähigkeit von Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) in Deutschland jedoch per se auf bis zu 4 Wochen (28 Tage) beschränkt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022a). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat daher bestimmt, dass das einzureichende Dossier zum aktuellen Zeitpunkt nur eine Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen umfassen kann (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021). Im vorliegenden Modul 3A wird der patientenrelevante Nutzen im Anwendungsgebiet von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie) von mindestens 3 Monaten Dauer und beträchtlichem Einfluss auf die Tagesaktivität (Chronische Insomnische Störung) daher für den Behandlungszeitpunkt nach bis zu 4 Wochen (28 Tagen) abgeleitet.

Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH (nachfolgend Idorsia genannt) definiert für den deutschen Versorgungskontext gemäß AM-RL Anlage III, Nr. 32 (Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung) zwei unterschiedliche Fragestellungen (A1 und A2) im Anwendungsgebiet von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie) von mindestens 3 Monaten Dauer und beträchtlichem Einfluss auf die Tagesaktivität (Kurzbezeichnung Chronische Insomnische Störung (28 Tage bzw. 4 Wochen)):

A1: Medikamentöse Kurzzeittherapie 4 Wochen (28 Tage) mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten, ggf. gefolgt von BSC (Best Supportive Care). Idorsia wählt aus den verfügbaren gleichermaßen zweckmäßigen Therapieoptionen Zolpidem 10 mg als Einzelsubstanz als zVT (zweckmäßige Vergleichstherapie).

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 als zVT ab.

Fragestellung A1

Mit der Fragestellung A1 folgt Idorsia trotz inhaltlicher Bedenken der Maßgabe des G-BA zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet entsprechend der Niederschrift (NiS) vom 01.12.2021 zu dem Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2021-B-281 am 28.10.2021 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021). Für diese Fragestellung A1 kommen

laut G-BA medikamentöse Kurzzeittherapien mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten (sogenannte Z-Substanzen), jeweils ggf. gefolgt von BSC, in Betracht. Der G-BA verweist darauf, dass die Wahl der zVT, sofern es sich um eine Arzneimittelanwendung handelt, nur in Betracht kommt, wenn das Arzneimittel eine Zulassung für das Anwendungsgebiet hat. Mit Zolpidem wurde eine entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt, bei zulassungskonformer Dosierung. Die Zweckmäßigkeit von Zolpidem ist zudem deckungsgleich mit der S3-Leitlinie der AWMF (Riemann et al., 2017).

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird seitens G-BA diejenige Therapie verstanden, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021). Weiterhin spezifiziert der G-BA, dass hier die Möglichkeit von BSC innerhalb der ersten 4 Wochen verstanden werde, z.B. nach Absetzen eines ersten Benzodiazepins bzw. einer ersten Z-Substanz (z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Nichtansprechen). Der G-BA geht hierbei davon aus, dass vor einer medikamentösen Therapie nicht-medikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft wurden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021). Gleichzeitig stellt der G-BA im Hinblick auf die Zulassungsstudie klar, dass Betroffene, die bereits eine KVT-I bei Studieneinschluss erhielten, die KVT-I weiterhin fortführen konnten (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021). Idorsia schließt hieraus, dass die Fortführung einer bereits begonnenen KVT-I ebenfalls Teil von BSC sein kann, und sieht hier ergänzend auch allgemeine Maßnahmen der Schlafhygiene – unterstützt durch eine ärztliche Fachperson – als zweckmäßig an.

Sind nach den Kriterien der Verfahrensordnung des G-BA mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig, kann nach §6 Satz 4 des fünften Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA der Zusatznutzen gegenüber einer (oder mehrerer) dieser Therapien nachgewiesen werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b). Bei Zolpidem handelt es sich um eine der Definition des G-BA entsprechende zweckmäßige Therapieoption, die gemäß der Zulassung und aufgrund der zulassungskonformen Dosierung als zVT in Betracht kommt. Die Zweckmäßigkeit von Zolpidem ist deckungsgleich mit der S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.; (Riemann et al., 2017)).

Fragestellung A2

Weiterhin leitet Idorsia in Fragestellung A2 auch den Zusatznutzen von Daridorexant im Anwendungsgebiet gegenüber einer optimierten, nicht-medikamentösen Versorgung nach Maßgabe einer ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit als zVT ab.

Die Fragestellung A2 bezieht sich auf Betroffene, die grundsätzlich keine Arzneimittel verordnet bekommen. In diesem Fall ist davon auszugehen, dass Betroffene durch die behandelnden Fachpersonen eine optimierte nicht-medikamentöse Behandlung nach Maßgabe einer ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (nachfolgend Optimierte Versorgung) erhalten, einschließlich der KVT-I. Die optimierte Versorgung entspricht somit ebenfalls dem deutschen Versorgungskontext.

Eine wiederholte 4-wöchige Gabe von kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten wird seitens des G-BA gemäß NiS vom 01.12.2021 nicht als zweckmäßig angesehen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021).

Vor dem Hintergrund des geplanten Anwendungsgebiets und der zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs kurzen erstattungsfähigen Behandlungsdauer von maximal 4 Wochen wird aus Sicht des G-BA gemäß NiS vom 01.12.2021 keine Notwendigkeit gesehen, „innerhalb der Patientenpopulation eine weitere Differenzierung in verschiedene Patientengruppen vorzunehmen“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Das Beratungsgespräch (2021-B-281) mit dem G-BA zum Wirkstoff Daridorexant im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte am 28.10.2021 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021). In seiner NiS zum Beratungsgespräch vom 01.12.2021 hat der G-BA als zVT für Daridorexant im vorliegenden Anwendungsgebiet eine medikamentöse Kurzzeittherapie mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten, gefolgt von BSC, definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021). Der G-BA stellt fest, "dass die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen umfasst, die als zweckmäßig erachtet werden. Der Zusatznutzen kann ggf. in Form einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen". Zur Behandlung der Insomnischen Störung stehen gemäß der AWMF-Leitlinie Riemann et al. (2017) die erste Therapieoption mittels KVT-I und anschließend eine Reihe von medikamentösen Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Nach den Kriterien gemäß 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 der VerfO des G-BAs muss ein Arzneimittel eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben, sofern es als Vergleichstherapie in Betracht kommen soll (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b). Die in der Leitlinie genannten Benzodiazepine bzw. Z-Substanzen sind im Anwendungsgebiet zugelassen, unterliegen jedoch einer Verordnungseinschränkung nach Anlage III (Nr. 32), die den Einsatz von

Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) im Anwendungsgebiet auf eine Kurzzeitbehandlung von bis zu 4 Wochen (28 Tage) beschränkt. Nur in medizinisch begründeten Einzelfällen kann die Behandlung länger als 4 Wochen (28 Tage) dauern (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022a). Für in der Leitlinie genannte Benzodiazepine und Z-Substanzen liegen keine Beschlüsse vor, die einen patientenrelevanten Nutzen im Anwendungsgebiet aufzeigen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021). Es handelt sich mehrheitlich um Substanzen der Festbetragsgruppe Stufe 2 (Benzodiazepine, Gruppe 2; bzw. Benzodiazepin-verwandte Mittel, Gruppe 2). Für Nitrazepam wurde eine separate Festbetragsgruppe 1 geschaffen.

Die Annahme der gleichermaßen gegebenen Zweckmäßigkeit wird auch durch die Festbetragsgruppen bestätigt. Alle vorgenannten Arzneimittel sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Wirkstoffe, insbesondere chemisch verwandte Stoffe. Dabei ist hervorzuheben, dass Z-Substanzen aus chemischer Sicht keine Benzodiazepine sind, jedoch binden sie an vergleichbaren Bindungsstellen am GABA-A-Rezeptor (γ -Aminobuttersäure) und es bestehen nur geringfügige Unterschiede in Bezug auf unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie - Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN), 2020).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nur für Fragestellung A2 zutreffend:

Gemäß S3-Leitlinie der AWMF sollen die Betroffenen als erste Therapieoption eine KVT-I erhalten: "Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien soll bei Erwachsenen jedes Lebensalters als erste Behandlungsoption für Insomnien durchgeführt werden" (Riemann et al., 2017). Diese kann in Einzelgespräch, als Gruppentherapie oder digital erfolgen, ist jedoch nicht immer verfügbar. Entsprechend schreibt der G-BA in seiner NiS vom 01.12.2021 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021): "Vor dem Hintergrund, dass davon auszugehen ist, dass vor einer medikamentösen Therapie nicht-medikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft wurden, die kognitive Verhaltenstherapie nicht für alle Patienten in Frage kommt und nicht flächendeckend im hinreichenden Maße im klinischen Alltag zur Verfügung steht, wird in der hier zu betrachtenden Therapiesituation die CBT dennoch nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt." Der G-BA geht im vorliegenden Anwendungsgebiet vielmehr davon aus, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und

der/die Betroffene nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte. Die Fragestellung A2 bezieht sich nun auf Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung, die in dieser Situation ärztlicherseits keine Arzneimittel verordnet bekommen. Gründe hierfür können insbesondere das Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial der derzeit verfügbaren zugelassenen verschreibungspflichtigen Medikamente (Johnson et al., 2016), die Verhinderung einer Medikalisierung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019), aber auch die Verordnungseinschränkung gemäß Anlage III, Nr. 32 AM-RL (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022a) sein.

Eine optimierte Versorgung trägt diesem Umstand Rechnung. Sie schließt die Kenntnisse und Erfahrungen der behandelnden ärztlichen Fachpersonen, eine Beratung hinsichtlich einer umfassenden Schlafhygiene und weitere schlaffördernder Maßnahmen ein. Da die Abgrenzung zur nicht-medikamentösen Erstlinientherapie nicht möglich ist, schließt sie die KVT-I jedweder Form ein, soweit verfügbar. Denn der G-BA stellt im Hinblick auf die Zulassungsstudie fest, dass Teilnehmende, die bereits eine KVT-I bei Studieneinschluss erhielten, die KVT-I weiterhin fortführen konnten (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021). Somit wird die optimierte Versorgung in besonderer Weise dem deutschen Versorgungskontext gerecht und ist deshalb ebenso als zVT anzusehen, ergänzend zu einer medikamentösen Kurzzeittherapie mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten, gefolgt von BSC.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Grundlage für diesen Abschnitt wurden die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels (European Medicines Agency (EMA), 2022), die finale Niederschrift zum G-BA Beratungsgespräch am 28.10.2021 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021), die Verordnungseinschränkung Anlage III, Nr. 32 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022a), die S3-Leitlinie der AWMF (Riemann et al., 2017) sowie die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie - Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN), 2020) herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE - PSYCHOSOMATIK UND NERVENHEILKUNDE E. V. (DGPPN). 2020. *S3-Leitlinie*

- Medikamentenbezogene Störungen* [Online]. Available: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-0251_S3_Medikamentenbezogene-Stoerungen_2021-01.pdf [Accessed 11.11.2022].
2. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2022. *EPAR - Fachinformation und Produktinformation; Quviviq, INN-daridorexant* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quviviq-epar-product-information_de.pdf [Accessed 11.11.2022].
 3. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2019. *Zusammenfassende Dokumentation Stand: 13. September 2019 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Nummer 32 Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5869/2019-07-04_AM-RL-III_Nr32_Hypnotika_ZD.pdf [Accessed 11.11.2022].
 4. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2021. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. Am-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-281.
 5. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2022a. *Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-769/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2022-11-08.pdf [Accessed 11.11.2022].
 6. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2022b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Mai 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 16.08.2022 B4 in Kraft getreten am 17. August 2022* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerFO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf [Accessed 11.11.2022].
 7. JOHNSON, C. F., FREI, C., DOWNES, N., MCTAGGART, S. A. & AKRAM, G. 2016. Benzodiazepine and z-hypnotic prescribing for older people in primary care: a cross-sectional population-based study. *Br J Gen Pract*, 66, e410-5.
 8. RIEMANN, D., BAUM, E., COHRS, S., CRÖNLEIN, T., HAJAK, G., HERTENSTEIN, E., KLOSE, P., LANGHORST, J., MAYER, G., NISSEN, C., POLLMÄCHER, T., RABSTEIN, S., SCHLARB, A., SITTER, H., WEEß, H.-G., WETTER, T. & SPIEGELHALDER, K. 2017. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016. 21, 2-44.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Insomnische Störung ist eine Erkrankung, bei der Betroffene unter einer verminderten Schlafquantität und -qualität von mindestens 3 Monaten Dauer leiden und gleichzeitig beträchtliche Einschränkungen der Tagesaktivität erleben (Hudgens et al., 2021), wobei die Tagesaktivität in der deutschsprachigen medizinischen Literatur auch als „Tagesbefindlichkeit bzw. Leistungsfähigkeit am Tag“ beschrieben wird (Riemann et al., 2017). Die Klassifizierung als eigenständige Erkrankung erfolgte erstmals im DSM-5 (*engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) im Jahre 2013 (American Psychiatric Association, 2013). Diese Definition wird sowohl in der ICSD-3 (*International Classification of Sleep Disorders*) als auch in der ICD-11 (*engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*), die seit 2022 gilt, übernommen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2022b, Mayer et al., 2015). Gemäß ICD-11 wird die Chronische Insomnische Störung (7A00) als eigenständige Allgemeinerkrankung im Kapitel 07 (Schlaf-Wach-Störung) angesehen. Der entscheidende Unterschied zur ICD-10 ist, dass somit eine Schlafstörung nicht mehr als Symptom klassifiziert wird (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2022b).

Pathogenese

Die klinische Definition der Chronischen Insomnischen Störung nach DSM-5 und ICD-11 ist deckungsgleich mit der klinischen Definition einer chronischen Insomnie. Abweichend hiervon spricht die frühere ICD-10 von einer nichtorganischen Schlafstörung (F51.0), die über einen beträchtlichen Zeitraum besteht und nur dann zusätzlich diagnostiziert werden soll, wenn keine andere organische Ursache besteht (American Psychiatric Association, 2013, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2022b, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2022a).

Die Insomnie kann durch eine Vielzahl von Faktoren ausgelöst werden. Schlafforschende haben ein Insomniemodell entwickelt, das prädisponierende, auslösende und aufrechterhaltene Faktoren der Insomnie umfasst (Spielman et al., 1987). Das Insomniemodell enthält auch das Modell zur Überaktivität des Gehirns – auch Hyperarousal-Modell genannt – wobei sich die

Faktoren der beiden Modelle bedingen (Abbildung 3-1, Riemann et al. (2010), Riemann et al. (2012)).

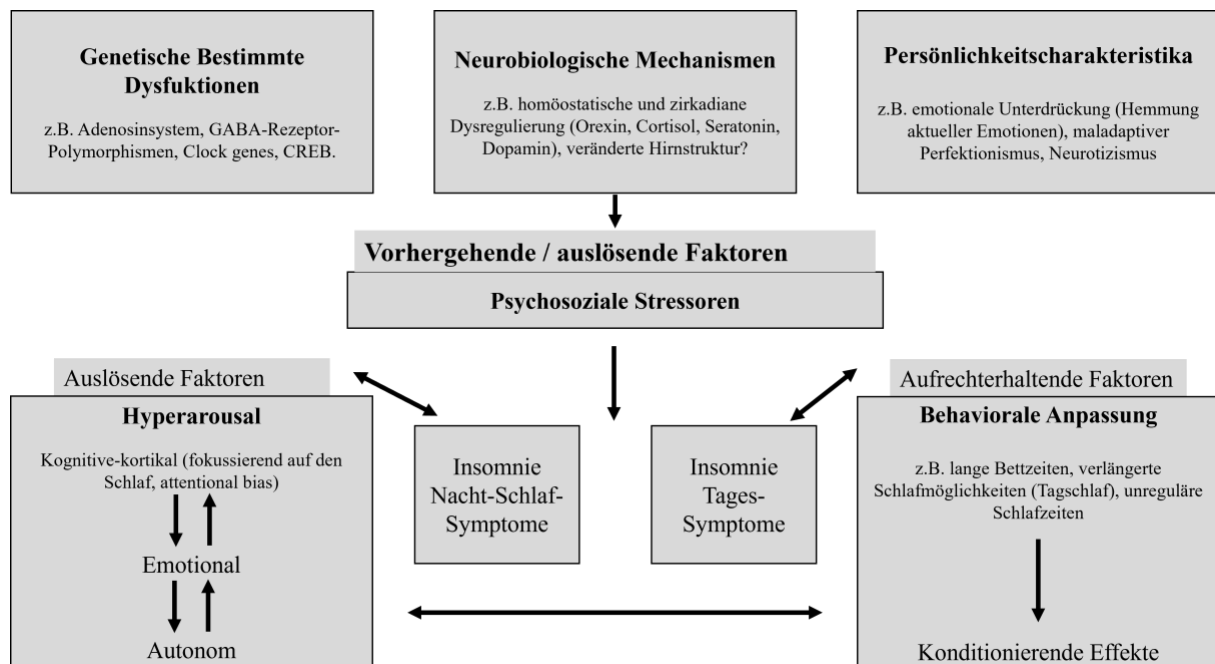


Abbildung 3-1: Disponierende, auslösende und aufrechterhaltende Faktoren der Insomnischen Störung, eigene Darstellung nach Riemann et al. (2017)

Prädisponierende Faktoren

Bei der Insomnie zeigen sich insbesondere die folgenden prädisponierenden Faktoren (Spielman et al., 1987):

- Genetische Faktoren sind Dysfunktionen, unter anderem der GABA-(γ -Aminobuttersäure) -Rezeptor-Polymorphismen oder Dysfunktion des Adenosinsystems. Sind die inhibitorischen (hemmend wirkende) GABA-Rezeptoren in ihren Funktionen eingeschränkt, können die wachheitsfördernden Neurotransmitter, wie Dopamin, Orexin oder Adrenalin nur beschränkt gehemmt werden, was zur Insomnischen Störung führen kann (Gottesmann, 2002).
- Neurobiologische Faktoren, zum Beispiel das Orexin-System. Orexine aktivieren die wachmachenden Bereiche und stabilisieren den Wachzustand. Eine Überexpression von Orexinen führt zu einer Schlafstörung (de Lecea et al., 1998, Scammell et al., 2017).
- Persönlichkeitscharakteristika-bedingte Faktoren. Dies liegt vor, wenn Sich-Sorgen und/oder Grübeln den Menschen am Einschlafen oder Wiedereinschlafen nach nächtlichem Erwachen hindern (Spielman et al., 1987).

Auslösende und aufrechterhaltende Faktoren

Als wissenschaftlicher Konsens gilt in Bezug auf die Insomnie die Theorie der Überaktivität des Gehirns, engl. Hyperarousal (Riemann et al., 2017). Dieses Modell lässt sich mit neurobiologischen Regulationsmodellen von Schlaf- und Wachrhythmus vereinbaren (Saper et al., 2005). Hierbei wird davon ausgegangen, dass bei der Insomnischen Störung eine persistierende Übererregung auf physiologischer, kognitiver und emotionaler Ebene besteht (Tabelle 3-1). Dabei kommt es zu erhöhten Anteilen schneller Frequenzen im Elektroenzephalogramm (EEG) während des Non-REM (engl. *Non-Rapid-Eye-Movement*) -Schlafs. Hier spielen auch sogenannte Mikroarousals eine Rolle, also ein kurzzeitiges Erwachen über 1,5 – 3 Sekunden während des Schlafs. Erhöhte Frequenzen von Mikroarousals im REM (engl. *Rapid-Eye-Movement*) -Schlaf führen dazu, dass Betroffene mit Insomnischer Störung den REM-Schlaf verstärkt als Wachzustand wahrnehmen. Die Überaktivität des Gehirns ist demnach als Folge einer Dominanz von aktivitätsvermittelnden Hirnarealen gegenüber schlafinduzierenden Hirnarealen anzusehen (Riemann et al., 2017). Auf kognitiver Ebene kann das Sich-Sorgen und Grübeln (kognitive Irritationen, Badura et al. (2019)) für die Entstehung und Aufrechterhaltung einer chronischen Schlafstörung von Bedeutung sein und dazu führen, dass Betroffene Gedanken nachts nicht unterbinden können. Dies kann Betroffene am Einschlafen bzw. Wiedereinschlafen hindern (Spiegelhalder und Riemann, 2020). Dabei denken Betroffene häufig an den gestörten Schlaf und die daraus resultierenden Folgen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2021). Auf emotionaler Ebene des Hyperarousals kommt es vor, dass Erwachsene mit Insomnie emotionaler sowie gereizt und empfindlich auf belastende Ereignisse reagieren (Irritabilität), was zur Entstehung und Aufrechterhaltung der Insomnischen Störung sowie deren psychischen Konsequenzen beiträgt (Riemann et al., 2017).

Tabelle 3-1: Die 3 Ebenen des Hyperarousal

Die 3-Ebenen des Hyperarousal
Hyperarousal auf physiologischer Ebene
Hirnaktivität im Schlaf, wie im Wachzustand
erhöhte Herzfrequenz
Hypertonie
Hyperarousal auf kognitiver Ebene
nicht abschalten können
Sich-Sorgen, Grübeln
Hyperarousal auf Emotionale Ebene
vermehrte emotionale Reaktivität
Irritabilität (Reizbarkeit, Empfindlichkeit)

Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach Riemann et al. (2017)

Erwachsene mit Insomnischer Störung tendieren dazu, sogenannte "maladaptive Coping-Strategien" anzuwenden (Riemann et al., 2017). Damit sind beispielsweise eine Verlängerung der nächtlichen Bettzeiten oder regelmäßige Mittagsschlafleinheiten gemeint, die den Schlafverlust kompensieren sollen. Diese Strategien sind aus ärztlicher und psychologischer Sicht jedoch kontraproduktiv, da sie zu einer Reduktion des Schlafdrucks (Schlafbereitschaft) führen und somit zur Aufrechterhaltung der Insomnischen Störung beitragen können (Riemann et al., 2017, Silber, 2005, Riemann et al., 2010). Entsprechend wichtig ist die ärztliche Begleitung der Erkrankung und die Vermittlung grundsätzlicher Maßnahmen der Schlafhygiene.

Symptomatik

Die Symptomatik der Insomnischen 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 (Riemann et al., 2017, Penzel et al., 2005).

Als nächtliche Symptome gelten Probleme beim Einleiten des Schlafs und/oder Schwierigkeiten, den Schlaf aufrechtzuerhalten, häufiges oder längeres Aufwachen mit der Schwierigkeit, den Schlaf wieder einzuleiten, und/oder frühmorgendliches Erwachen, also früheres Aufwachen als gewünscht, mit einer Schlafdauer von 3-5 Stunden und der verbundenen Unfähigkeit, den Schlaf wieder einzuleiten (Fietze et al., 2021). Die Symptome tagsüber sind mit einem Leidensdruck oder Beeinträchtigungen in den sozialen, beruflichen, schulischen, akademischen und verhaltensbezogenen Bereichen verbunden (Riemann et al., 2017, Fietze et al., 2021). Der Leidensdruck zeigt sich sowohl quantitativ, in Form einer kurzen Schlafdauer, als auch qualitativ, durch ein unbefriedigendes Schlaferlebnis (Techniker Krankenkasse (TK), 2017). Beide Aspekte führen zu einer Verringerung des Wohlbefindens, der Leistungsfähigkeit, Konzentrationsfähigkeit und Motivation (Penzel et al., 2005). Betroffene leiden zudem unter Anspannung, Kopfschmerzen und/oder Verdauungsbeschwerden. Die Insomnische Störung geht einher mit Vergesslichkeit, Angestrengtheit, Gereiztheit, Stress, körperlicher und geistiger Ermüdung und hat somit einen beträchtlichen Einfluss auf die Tagesaktivität. Es zeigt sich auch, dass Betroffene, die unter der Insomnischen Störung leiden, für Herz-Kreislauf-Erkrankungen prädisponiert sind. Dabei stellt die Insomnische Störung einen Risikofaktor für Bluthochdruck sowie Herzrhythmusstörungen und Herzinfarkte dar (Laugsand et al., 2011). Kyle et al. (2010) und Anothaisintawee et al. (2016) zeigten, dass auch Diabetes, Depressionen und Angststörungen mit der Insomnischen Störung assoziiert sind. Die psychische Belastung und das Leiden sowie diverse oben erwähnte Parameter können für Depressionen und Angststörungen ursächlich sein (Li et al., 2014). Jüngst veröffentlichte Ergebnisse aus dem 25-Jahres-Follow-up einer Kohortenstudie aus dem Vereinigten Königreich zeigen, dass eine kurze Schlafdauer mit dem Risiko chronischer Krankheiten und späterer Multimorbidität verbunden ist (Sabia et al., 2022).

Tagesaktivität

Die Beeinträchtigung der Tagesaktivität ist für Betroffene, die unter der Insomnischen Störung leiden, besonders hervorzuheben, da die Auswirkungen, wie beschrieben, sehr vielseitig und gravierend sein können. In der deutschsprachigen medizinischen Literatur wird die Tagesaktivität oft auch als „Tagesbefindlichkeit bzw. Leistungsfähigkeit am Tag“ beschrieben (Riemann et al., 2017). Damit die Aspekte der Tagesaktivität gemessen werden können, wurde der IDSIQ (*engl. Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire*) entwickelt (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2020b, Hudgens et al., 2021). Der Fragebogen umfasst die Symptomskalen Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit, die auf 14 Einzelfragen zu Faktoren der Tagesaktivität abzielen. Die Validierung des IDSIQ ist durch Idorsia Pharmaceuticals Ltd. (2020b) beschrieben.

Schlafarchitektur

Die Schlafarchitektur bei Menschen ohne Schlafstörungen unterscheidet sich von der bei Betroffenen, die unter der Insomnischen Störung leiden. Der Schlaf bzw. die Schlafarchitektur lässt sich in 4 Phasen aufteilen: 3 Non-REM und eine REM-Phase. In einer Nacht durchläuft ein Mensch ohne Schlafstörung 3 – 7 Schlafzyklen, die zunächst mit dem leichtesten Schlaf (N1) beginnen. Mit sehr kurzem Abstand folgt der robuste Schlaf (N2) und abschließend der Tiefschlaf (N3 oder SWS für *engl. slow-wave-sleep*). Der REM-Schlaf ist der Abschluss eines Schlafzyklus. In der ersten Hälfte des Schlafs tritt die Tiefschlafphase stärker ein als in den Morgenstunden, weil dann der Schlaf leichter ist. Ein normaler Schlafzyklus dauert ca. 90 bis 110 Minuten (Marx, 2016).

Nachfolgend sind 4 Hypnogramme dargestellt und beschrieben, wobei das erste Hypnogramm einen physiologisch „gesunden“ Schlaf darstellt und die 3 weiteren Hypnogramme den Schlaf mit einer Insomnischen Störung (Young, 2022).

In Abbildung 3-2 ist das Schlafprofil eines nicht an Insomnie erkrankten Menschen abgebildet. Zu sehen sind intakte Schlafzyklen in denen mehrere REM-Phasen und ausreichend viele Tiefschlafphase (Non-REM) vorhanden sind (Young, 2022).

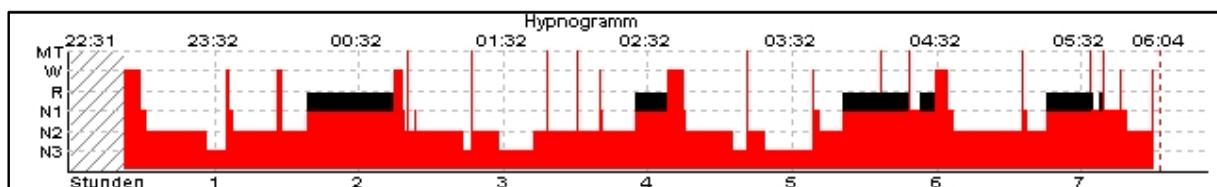


Abbildung 3-2: Hypnogramm eines gesunden Menschen mit physiologischem Schlafverhalten, (Young, 2022)

In Abbildung 3-3 ist ein klassisches Hypnogramm eines Patienten mit Durchschlafstörung zu erkennen. Nach erfolgreicher Einleitung des Schlafs, erwacht der Betroffene nach ca. 1 Stunde.

Die Person kann den Schlaf erst wieder nach über 2 Stunden einleiten. Im Anschluss ist der Schlaf von langen Tiefschlafphasen und insgesamt nur 2 REM-Schlafphasen geprägt (Young, 2022).

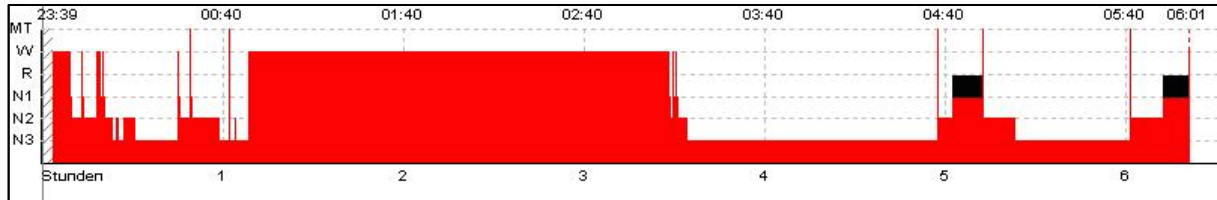


Abbildung 3-3: Hypnogramm einer an der Insomnischen Störung erkrankten Person mit einer Durchschlafstörung, (Young, 2022)

Das Schlafprofil in Abbildung 3-4 zeigt einen Patienten, der unter einer Einschlafstörung und frühzeitigem Erwachen leidet. Der Betroffene liegt über Stunden wach und hat anschließend einen unauffälligen Schlaf, bis er um ca. 05:30 Uhr erwacht und den Schlaf nicht wieder einleiten kann (Young, 2022).

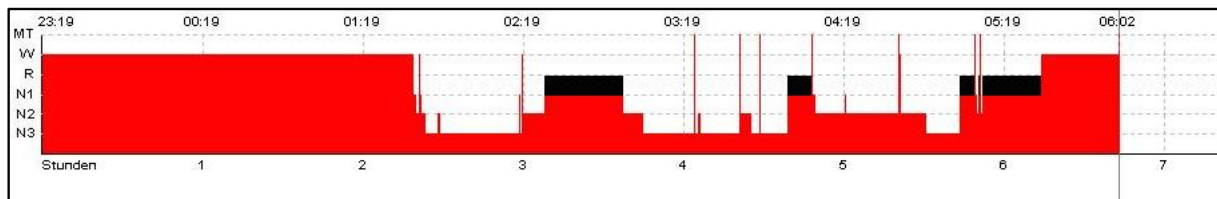


Abbildung 3-4: Hypnogramm einer an der Insomnischen Störung erkrankten Person mit einer Einschlafstörung, (Young, 2022)

Die letzte Abbildung 3-5 zeigt das Hypnogramm eines Patienten, der die Nacht über immer wieder unregelmäßig und frühmorgendlich erwacht. Dargestellt ist eine Durchschlafstörung mit starker Fragmentierung und unzureichender Gesamtschlafdauer. Der Patient schläft nie länger als 45 min am Stück, was die Quantität als auch die Qualität des Schlafs stark beeinträchtigen kann (Young, 2022).

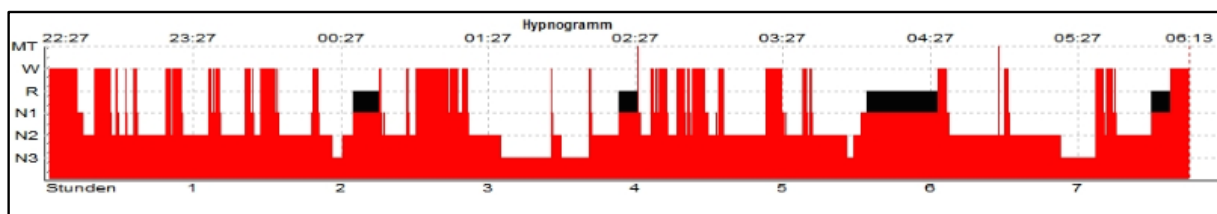


Abbildung 3-5: Hypnogramm einer an der Insomnischen Störung erkrankten Person mit einer Durchschlafstörung und frühmorgendlichem Erwachen, (Young, 2022)

Durch die Abbildungen (Abbildung 3-3, Abbildung 3-4 und Abbildung 3-5) ist insgesamt zusehen, dass die Insomnische Störung die Schlafzyklen stark verändert, was zu Beeinträchtigungen der Tagesaktivitäten führen kann (Young, 2022).

Diagnose

Die Insomnische Störung ist nach dem DSM-5 als chronische Schlaf-Wach-Störung klassifiziert (American Psychiatric Association, 2013). Im Vergleich zum DSM-IV wird im DSM-5 nicht mehr zwischen primärer und sekundärer Insomnie unterschieden (Riemann et al., 2017). Lange Zeit wurde die Insomnie als Folge einer primären Erkrankung behandelt, z.B. einer Depression. Es ist mittlerweile jedoch erwiesen, dass bspw. trotz Remission einer Depression die Schlafbeschwerden fortbestehen können (Riemann und Voderholzer, 2003). Die S3-Leitlinie der AWMF beschreibt die diagnostischen Kriterien aus dem DSM-5, in der 2020 aktualisierten Form (Riemann et al., 2017). Demnach ist die Diagnose der Insomnischen Störung eine Ausschlussdiagnose, die andere Ursachen der Schlafbeschwerden ausschließt (Riemann et al., 2017). Hinweise dazu, dass sich der ICD-11 stark am DSM-5 orientiert, sind auf der Homepage des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2022b) ersichtlich. Das BfArM veröffentlichte den seit 2022 gültigen ICD-11 im deutschen Kontext. So ist deutlich, dass der ICD-11 entsprechend DSM-5 ein eigenes Kapitel für Schlafstörungen enthält (engl. *Chapter 7: Sleep-Wake-Disorders*), die Chronische Insomnische Störung als eigenständige Erkrankung gelistet wird und nicht mehr als psychische Erkrankung kodiert ist (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2022b). Da sich der ICD-11 am DSM-5 orientiert, ist in Tabelle 3-2 die Insomnische Störung nach den Kriterien des DSM-5 beschrieben.

Tabelle 3-2: Diagnostische Kriterien der Insomnischen Störung

Diagnostische Kriterien der Insomnischen Störung nach DSM-5
A: Eine im Vordergrund stehende Beschwerde der Unzufriedenheit mit der Schlafquantität oder -qualität, verbunden mit einem (oder mehreren) der folgenden Symptome:
1. Schwierigkeiten einzuschlafen
2. Schwierigkeiten durchzuschlafen, charakterisiert durch häufiges Aufwachen oder Schwierigkeiten, nach nächtlichem Aufwachen wieder einzuschlafen
3. Frühmorgendliches Erwachen mit der Unfähigkeit, wieder einzuschlafen
B: Die Schlafstörung führt zu klinisch signifikantem Leiden oder Beeinträchtigungen im sozialen, ausbildungs- und beruflichen Leben oder anderen wichtigen Funktionsbereichen
C: Die Schlafstörung tritt mindestens 3 Nächte pro Woche auf
D: Die Schlafstörung hält mindestens 3 Monate an
E: Die Schlafstörung tritt trotz ausreichender Gelegenheit für Schlaf ein
F: Die Insomnie wird nicht besser erklärt und tritt nicht ausschließlich im Rahmen einer anderen Schlaf-Wach-Rhythmusstörung auf

G: Die Insomnie ist nicht zurückführbar auf die physiologischen Effekte einer Substanz (z. B. einer Droge oder einer Medikation)

H: Die koexistierenden psychischen und körperlichen Erkrankungen erklären nicht das Auftreten der Insomnie

Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach American Psychiatric Association (2013)

Die seit 2022 gültige ICD-11 wird in Deutschland bisher nicht umgesetzt (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2022b). Gemäß ICD-10 wird die Insomnische Störung mit F51.0 kodiert und besteht, wenn die Betroffenen mindestens 4 Wochen (statt 3 Monate) unter Schlafstörungen leiden, wobei die Unterscheidung zwischen einer organischen und nichtorganischen Insomnie beachtet werden muss. Sobald eine Komorbidität besteht, beispielsweise eine Depression, wird die Insomnie nur als Symptom klassifiziert und gilt demnach nicht als eigenständige Erkrankung (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2022a).

Diagnostische Kriterien (siehe Tabelle 3-2) betrachten Schlaflosigkeit als eine von Betroffenen berichtete Beschwerde über nicht erholsamen Schlaf mit Auswirkungen auf Tagesbefindlichkeit bzw. Leistungsfähigkeit am Tage (Marx, 2016, Riemann et al., 2017), letztere zusammengefasst als Tagesaktivität (European Medicines Agency (EMA), 2022).

Zur klinischen Diagnosesicherung, insbesondere bei begründetem Verdacht, sollte eine Polysomnographie bzw. auch Aktometrie zum Ausschluss von weiteren Schlafstörung (z. B. periodische Beinbewegungen im Schlaf, Schlafapnoe) erfolgen (Riemann et al., 2017). Die Polysomnographie wird in einem Schlaflabor durchgeführt und kann für das Einleiten einer geeigneten Therapie bei Insomnischer Störung wichtig sein (Marx, 2016). Das Verfahren der Polysomnographie wird genutzt, um Daten zur Schlafquantität- und/oder -qualität zu erfassen. Die Polysomnographie beinhaltet die Aufzeichnungen von Schlaf-EEG, EOG (Elektrookulographie), EMG (Elektromyographie), EKG (Elektrokardiogramm), Atemfluss, Schnarchen, Atmungsanstrengung, Sauerstoffsättigung und Körperlage (Riemann et al., 2017).

Dass die Insomnie eine objektivierbare signifikante Verkürzung der Gesamtschlafdauer (*engl. Total-Sleep-Time* (TST)), einen signifikanten verzögerten Schlafbeginn (*engl. latency to sleep onset* (LSO)) sowie eine Erhöhung der Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (*engl. wake after sleep onset* (WASO)) einschließt, konnte in einer Meta-Analyse im Bereich der polysomnographischen Literatur gezeigt werden (Baglioni et al., 2014).

Behandlungspfad der Insomnischen Störung

Der Behandlungspfad in Bezug auf die Diagnosestellung und Therapie ist in Abbildung 3-6 dargestellt. Sind Erwachsene an einer Insomnischen Störung erkrankt, sind spezifische Faktoren (siehe Abbildung 3-6) abzuklären, um eine geeignete Therapie einzuleiten. Diese Darstellung entspricht dem ICD-10, dem ICD-11 und dem DSM-5 (ICD-11; DSM-5).

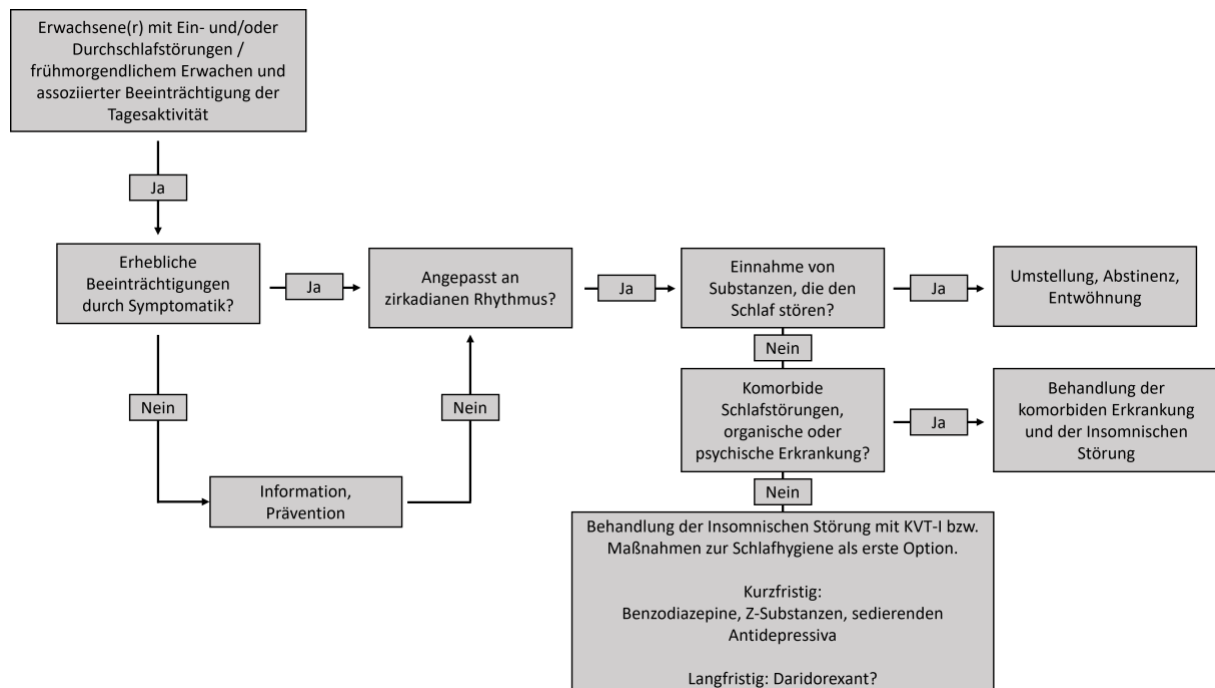


Abbildung 3-6: Behandlungspfad bei Schlafstörungen, eigene Darstellung modifiziert nach Riemann et al. (2010)

Stadien

Die Spezifizierung der Insomnischen Störung erfolgt nach Stadien, in denen sich die Erkrankten befinden (Fietze et al., 2021). Die Insomnische Störung lässt sich nach der Dauer der Erkrankung untergliedern (Sateia, 2014, American Psychiatric Association, 2013) in:

- Akute Schlafstörung (Kurzzeitige Insomnische Störung; < 1 Monat)
- Subakute Schlafstörung (1-3 Monate)
- Chronische Schlafstörung (Chronische Insomnische Störung; > 3 Monate)

Die akute Schlafstörung wird durch verschiedene Stressoren, wie beziehungsbezogenem, arbeitsbezogenem oder auch interpersonellem Stress ausgelöst. Die akute Schlafstörung ist sehr weit verbreitet und transient, das heißt durch Wegfall der Stressoren bildet sich die akute Schlafstörung bei vielen Betroffenen zurück. Im Fall, dass weitere Stressoren oder aufrechterhaltende Faktoren hinzukommen, kann sich die Insomnische Störung entwickeln (Baglioni et al., 2013). Erfahrungsgemäß leiden Betroffene im Mittel mindestens 10 Jahre unter der Insomnischen Störung, was zeigt, wie sehr die Insomnische Störung chronifiziert sein kann (Konsens siehe Leitlinie Riemann et al. (2017); Gesundheitsberichtserstattung des Robert-Koch-Instituts Penzel et al. (2005).

Mit dem Insomnia Severity Index (ISI) steht ein standardisierter und validierter diagnostischer Fragebogen zur Bestimmung des Schweregrades der Insomnischen Störung zur Verfügung (Dieck et al., 2018, Morin et al., 2011). Der Index besteht aus 7 Fragen, die auf einer Skala von 0 – 4 selbst beantwortet werden. Der Erinnerungszeitraum (*engl. recall period*) umfasst den letzten Monat. Insgesamt hat die Skala max. 28 Punkte, je mehr Punkte eine Person erreicht, desto schwerwiegender die Insomnie, wie in Tabelle 3-3 zu sehen ist (Morin, 2011, Morin et al., 2011, Dieck et al., 2018). Die ersten 3 Fragen zielen auf die Beurteilung der Schlafschwierigkeiten ab, Frage 4 betrifft die Schlafqualität, Frage 5 und 6 die Beeinträchtigungen der psychosozialen- und Verhaltensfunktionen und Frage 7 das Befinden der Schlafprobleme (Dieck et al., 2018).

Tabelle 3-3: Insomnia Severity Index (Schweregrade)

Insomnia Severity Index (Schweregrade)
0 - 7 keine Schlaflosigkeit.
8 - 14 unterschwellige Schlaflosigkeit.
15 - 21 moderate Schlaflosigkeit.
22 - 28 schwere Schlaflosigkeit.

Quelle: Eigene Darstellung nach Dieck et al. (2018)

Weitere zur Charakterisierung und Diagnose der Insomnischen Störung geeignete Erhebungsbögen sind in Tabelle 3-4 dargestellt. Die Tabelle klärt auf, welche Erhebungsbögen welche Symptome erfassen.

Tabelle 3-4: Darstellung der Erhebungsbögen und Symptome der Insomnischen Störung

Symptome/Erhebungsbogen	sWASO ¹	sLSO ¹	sTST ¹	ISI ²	SDS ³	SDQ ⁴	DSST ⁵	IDSIQ ⁶
Schlafprobleme:								
1. Einschlafprobleme		x	x	x		x		
2. Durchschlafprobleme	x		x	x		x		
3. Morgendliches Erwachen			x	x		x		
4. Schlafverhalten insgesamt				x				

Symptome/Erhebungsbogen	sWASO ¹	sLSO ¹	sTST ¹	ISI ²	SDS ³	SDQ ⁴	DSST ⁵	IDSIQ ⁶
Beeinträchtigung der Tagesaktivität:								
1. Kognitive Einschränkungen				x	x	x	x	x
2. geistige Müdigkeit				x		x		x
3. körperliche Müdigkeit				x		x		x
4. Leistungsfähigkeit				x		x		x
5. Konzentrationsfähigkeit				x		x		x
6. Motivation				x		x		
7. Anspannung				x		x		
8. Kopfschmerzen						x		
9. Vergesslichkeit				x		x		x
10. Angestrengtheit				x		x		x
11. Gereiztheit				x		x		x
12. Stress				x		x		x
13. Frustration						x		
14. Stimmung				x				x
Beeinträchtigung der Lebensqualität				x				
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit / Verantwortlichkeit					x			
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); ISI: Insomnia Severity Index; sLSO: empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. subjective Latency to Sleep Onset); sTST: empfundene Gesamtschlafdauer (engl. subjektive Total Sleep Time); SDS: Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. Sheehan Disability Scale); SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch (engl. Sleep Diary Questionnaire); sWASO: empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. subjective Wake After Sleep Onset)								
1 Dauvilliers et al. (2020); 2 Dieck et al. (2018); 3 Sheehan (1983); 4 Lübben et al. (2022); 5 Health ABC (2005); 6 Hudgens et al. (2021)								

Quelle: Eigene Darstellung

Charakterisierung der Zielpopulation

Daridorexant (QUIVIVIQ®) wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und die eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Dies entspricht der Definition der Chronischen Insomnischen Störung (Tabelle 3-2, Riemann et al. (2017), American Psychiatric Association (2013), Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2022b)). Im Anwendungsgebiet besteht generell eine Verordnungseinschränkung nach Anlage III (Nr. 32 der AM-RL, die den Einsatz schlaferzwingender, schlafanstoßender, schlaffördernder oder beruhigender Mittel auf eine Kurzzeitbehandlung von bis zu 4 Wochen (28 Tage) beschränkt. Entsprechend erfolgte seitens des G-BA keine inhaltliche Beratung zur Anwendung von Daridorexant über eine 4-wochige Kurzzeittherapie hinaus. Gemäß Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-281) gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV ist "im Dossier insbesondere die Kurzzeitanwendung zu adressieren" (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die leitliniengerechte Therapie bei Diagnose stellt eine kognitive Verhaltenstherapie Insomnie (KVT-I) dar (Riemann et al., 2017). Der G-BA erläutert jedoch in der Niederschrift 2021-B-281 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021), dass die KVT-I "nicht für alle Patienten in Frage kommt und nicht flächendeckend im hinreichenden Maße im klinischen Alltag zur Verfügung steht". Auch in der Literatur ist belegt, dass die KVT-I im Versorgungsalltag nur bei ca. 5 % bis 10,9 % der Betroffenen Anwendung findet (Grobe et al., 2019). Die KVT-I kann somit Bestandteil einer Optimierten Versorgung sein. Im Rahmen der KVT-I sind Hinweise der behandelnden ärztlichen Fachperson zur Schlafhygiene zu nennen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2021). Auch werden seitens der gesetzlichen Krankenkassen umfangreiche Programme zum Thema angeboten (BARMER, 2022, Allgemeine Ortskrankenkasse (AOK), 2019, Techniker Krankenkasse (TK), 2017). Im Rahmen des Innovationsfonds wird das Projekt „GET Sleep - Stepped Care Modell für die Behandlung von Schlafstörungen“ gefördert, das unter anderem auf eine verbesserte Beratung durch hausärztliche Fachpersonen und eine Online-Therapie setzt (Spiegelhalder, 2021). Weitere im klinischen Alltag praktizierte, jedoch nicht auf ihren Nutzen hin überprüfte Verfahren, umfassen Achtsamkeit, Akupunktur, Aromatherapie, Bewegung, Lichttherapie, Massage, Meditation, Musiktherapie oder Yoga (Riemann et al., 2017). In der Gesamtschau bildet eine Optimierte Versorgung den bundesdeutschen Versorgungskontext ab.

Zusätzlich zur KVT-I befinden sich auf dem deutschen Markt medikamentöse Behandlungsoptionen (Hypnotika bzw. Schlafmittel), die aus Benzodiazepinen und Z-Substanzen bestehen. Benzodiazepine und Z-Substanzen sind jedoch wegen ihres starken Nebenwirkungsprofils nur für eine Kurzzeitbehandlung zugelassen bzw. einsetzbar (Penzel et al., 2005, Techniker Krankenkasse (TK), 2017, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2021) und es bestehen Vorbehalte insbesondere hinsichtlich multimorbider Erwachsener mit Polymedikation. Hier ist die Anwendung von Benzodiazepinen und Z-Substanzen gemäß Empfehlung der PRISCUS- und der FORTA-Liste möglichst zu vermeiden bzw. auf ein Minimum an Dosierung und zeitlicher Dauer zu beschränken (Kuhn-Thiel et al., 2014, Holt et al., 2010).

Nachfolgend werden sowohl die nicht-medikamentöse Behandlung als auch die medikamentösen Behandlungsoptionen im Detail beschrieben.

Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen

Kognitive Verhaltenstherapie

Die KVT ist ein psychologisches Instrument, um diverse Krankheiten zu behandeln. Für die Insomnische Störung gibt es, wie auch für andere Erkrankungen, eine spezielle KVT mit verschiedenen Bausteinen (Penzel et al., 2005). Die KVT kann in Einzel-, Gruppen-, oder auch Onlinesitzungen durchgeführt werden (Riemann et al., 2017), oder auch als digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2022a). Die KVT-Insomnie (KVT-I) zeigt einen längerfristigen Behandlungseffekt (Mitchell et al., 2012).

Grundkonzept der KVT-I

Die KVT-I besteht aus mehreren Bausteinen, die individuell zum Einsatz kommen. So kommen Entspannungsmethoden, Psychoedukation, Methoden der Schlaf-Wach-Strukturierung wie Stimuluskontrolle und Schlafrestriktion sowie kognitive Techniken zur Reduktion nächtlichen Grübelns und zur Veränderung dysfunktionaler Gedankenkreise zum Einsatz (Riemann und Perlis, 2009). In Tabelle 3-5 ist das Grundkonzept dargestellt.

Tabelle 3-5: Störungsspezifische Psychotherapie der Insomnischen Störung: KVT-I

Störungsspezifische Psychotherapie der Insomnischen Störung: KVT-I
Entspannung I
Körperliche Entspannung, Progressive Muskelrelaxation
Entspannung II
Gedankliche Entspannung, Ruhebild, Phantasiereise, Achtsamkeitsregeln für eine gesunde Schlaf- / Rhythmusstrukturierung. Informationen zu Schlaf und Schlafstörungen, Schlafhygiene, Schlaf-Wach-Rhythmus-Strukturierung, Stimuluskontrolle, Schlafrestriktion
Kognitive Techniken I
Erkennen kognitiver Gedankenkreise und sich selbst erfüllender Prophezeiungen, Gedankenstuhl
Kognitive Techniken II
Kognitives Umstrukturieren dysfunktionaler Gedankenkreisläufe

Quelle: Eigene Darstellung nach Riemann und Perlis (2009)

Psychoedukation

Die Psychoedukation ist der Versuch, Wissen, aus komplexen wissenschaftlichen Inhalten, Betroffenen verständlich zu vermitteln. Anhand des 2-Prozess-Modells, das die Schlafdauer und Schlafintensität, also die quantitativen als auch qualitativen Aspekte des Schlafs beschreibt, kann Betroffenen (Schlaf-) Wissen einfach vermittelt werden. Es kann den Betroffenen erklären, warum die verwendeten verhaltenstherapeutischen Maßnahmen, wie die Schlafrestriktion oder Stimuluskontrolle effektiv sind. Damit wird erreicht, dass die Betroffenen eine Akzeptanz zu den Maßnahmen aufbauen können (Borbely und Achermann, 1999).

Die Stimuluskontrolle kommt vor allem bei Betroffenen zum Einsatz, die die Schlafumgebung mit Wachheit verbunden haben bzw. bei denen eine klassische Konditionierung entstanden ist. Durch strikte Instruktionen wird den Betroffenen geholfen, sich von der fehlgeleiteten Konditionierung zu lösen, bzw. die Schlafumgebung wieder mit Schlaf und Entspannung, und nicht mit Wachheit zu verbinden (Riemann et al., 2017).

Bettzeitrestriktionen

Unter dem Konzept der Bettzeitrestriktion ist zu verstehen, dass der Schlafdruck durch eine Verkürzung der nächtlichen Bettzeit mit Verzicht auf Tagschlaf erhöht wird. Dadurch ist es möglich, die Non-REM-Phasenanteile zu erhöhen und das Ein- und Durchschlafen zu verbessern (Miller et al., 2014).

Kognitive Interventionen

Kognitive Interventionen beziehen sich auf bewusste und willkürliche Prozesse des Denkens und der Vorstellung. Es geht um Selbstbeobachtung und logische oder empirische Überprüfung von Instruktionen. Es soll eine Abkehr von Grübelschleifen sowie eine Veränderung sogenannter maladaptiver Überzeugungen erreicht werden. Beispiele für irrationale Gedanken sind: „Wenn ich nicht genügend Schlaf bekomme, bin ich morgen nicht leistungsfähig“, oder auch: „Bin ich nicht leistungsfähig verliere ich mein Projekt“ (Riemann et al., 2017).

Maßnahmen der Schlafhygiene

Zusätzlich zu den vorgenannten Informationen hat es sich ärztlicherseits bewährt, Maßnahmen der Schlafhygiene zu etablieren. Diese beinhalten z. B. regelmäßige körperliche Aktivitäten, Einführung eines Einschlafrituals oder auch keine schweren Mahlzeiten am Abend (Baglioni et al., 2013, Morgenthaler et al., 2006, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2021). Zur Schlafhygiene gehören auch Restriktionen hinsichtlich der Einnahme von Alkohol, Koffein und Tabak. Schlafhygienische Maßnahmen waren auch ein zugrundeliegender Bestandteil in den Daridorexant-Studien (AC-078A201, ID-078A301 und ID-078A303).

Medikamentöse Behandlungsoptionen

Zur Behandlung der Insomnischen Störung zugelassene Arzneimittel sind Benzodiazepine und Z-Substanzen. Diese sind mit vielen und teils starken Nebenwirkungen verbunden (Johnson et al., 2016), weshalb die Anwendung dieser Substanzen gemäß Zulassung auf eine einmalige maximale Anwendungsdauer von bis zu 4 Wochen (28 Tage) beschränkt ist (Baglioni et al., 2013, Riemann et al., 2017, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022c). Entsprechend hat der G-BA eine generelle Einschränkung der Verordnungsfähigkeit auf der Grundlage von § 92 Abs. 1 Satz 1 und Abs. 2 Sätze 11 f. SGB V (Sozialgesetzbuch V) in Anlage III AM-RL geregelt. Die dort geregelten (Teil-)Verordnungsausschlüsse bewirken, dass die erfassten Arzneimittel im Regelfall nicht zulasten gesetzlicher Krankenkassen verordnungs- und erstattungsfähig sind. Nur in medizinisch begründeten Einzelfällen kann ein vertragsärztlichen Fachperson diese Arzneimittel ausnahmsweise verordnen (§ 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V). Nach Nr. 32 Anlage III AM-RL sind Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) zur Behandlung von Schlafstörungen von der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen, wobei (unter anderem) die „Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen“ ausgenommen ist. Eine länger als 4 Wochen (28 Tage) dauernde Behandlung ist nur in medizinisch begründeten Einzelfällen zulässig.

Gemäß Niederschrift (NiS) zur Beratung (2021-B-281) und laut § 8 Abs. 1 AM-NutzenV hat der G-BA kommuniziert, dass dieser nach der Positive Opinion von Daridorexant einen möglichen Anpassungsbedarf der Verordnungsbeschränkungen in Anlage III, Nr. 32 und 45 zur AM-RL prüfen wird (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021). Für eine Änderung

der Anlage III spricht die über eine Kurzzeitbehandlung hinausreichende Zulassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur: „Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung sollte innerhalb von drei Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen beurteilt werden. Es liegen klinische Daten für eine kontinuierliche Behandlung von bis zu 12 Monaten vor.“ (European Medicines Agency (EMA), 2022). Bei vergleichbaren Verfahren, wie bspw. beim Wirkstoff Melatonin (Slenyto®) zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom, begründete der G-BA die regelhafte Zweckmäßigkeit einer über 4 Wochen (28 Tage) hinaus dauernden Behandlung von Schlafstörungen mit Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa mit der innerhalb von 3 Monaten und auch anschließenden regelmäßigen Überprüfung der Zweckmäßigkeit für das Fortführen der Therapie durch eine ärztlichen Fachperson. Wie oben dargelegt besteht auch bei Daridorexant eine solche regelhafte Zweckmäßigkeit. Die EMA bestätigte in ihrer Zulassung, dass es keine Hinweise für ein mögliches Abhängigkeits- und Missbrauchspotential gibt (European Medicines Agency (EMA), 2022). Am 11.10.2022 hat der G-BA auf seiner Website einen Beschluss über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 32 (Daridorexant) veröffentlicht (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022a), der am 03.11.2022 im Bundesanzeiger veröffentlicht worden ist (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2022).

Aufgrund dessen, dass die bisherige im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel einen hohen unerfüllten medizinischen Bedarf offen lassen, wurden in der S3- Leitlinie der AWMF (Riemann et al., 2017) Kriterien für ein ideales Hypnotikum definiert:

- Spezifischer Wirkmechanismus
- Induktion eines physiologischen Schlafmusters
- Keine unerwünschten kognitiven, emotionalen oder psychomotorischen Wirkungen
- Kein Rebound, d.h., der Organismus entwickelt keine übermäßige Gegenreaktion nach Absetzen eines Medikaments
- Keine Toleranz- oder Abhängigkeitsentwicklung
- Große therapeutische Breite
- Keine Toxizität
- Gute somatische Verträglichkeit
- Keine Interaktionen mit anderen Pharmaka
- Keine Behinderung wichtiger Funktionen von Schlaf, wie z. B. neuronale Plastizität

- Subjektive Verbesserung der Erholbarkeit von Schlaf
- Besserung der selbstberichteten Endpunkte
- Senkung des Risikos von schlafstörungsassoziierten Erkrankungen, wie z. B. Depression

Diese werden von keinem der derzeit im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung der Insomnischen Störung auch nur annähernd erfüllt (Riemann et al., 2017). Besonders problematisch sind die Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklungen, die alle Benzodiazepine wie auch Z-Substanzen mit sich bringen (Johnson et al., 2016, Penzel et al., 2005).

Weitere eingesetzte Arzneimittel sind nicht primär zur Behandlung der Insomnischen Störung zugelassen und damit off-label.

Vor der Einleitung der medikamentösen Therapie mit Benzodiazepinen oder Z-Substanzen muss eine sorgfältige und strenge Indikationsstellung und eine Abhängigkeitsanamnese erfolgen. Gleichzeitig soll die kleinste Packungsgröße verordnet werden und die Verordnung von Benzodiazepinen oder Z-Substanzen in möglichst niedriger, aber ausreichender Dosierung erfolgen. Die benötigte Tagesdosis von Benzodiazepinen oder Z-Substanzen sollte möglichst frühzeitig reduziert werden. Trotz dieser Maßnahmen ist das Abhängigkeitspotential von Benzodiazepinen oder Z-Substanzen, vor allem mit kurzer Halbwertszeit, schon nach kurzer Einnahmedauer von wenigen Wochen unumstritten (Riemann et al., 2017). Die verfügbaren medikamentösen Behandlungsoptionen sind in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Substanzen im Anwendungsgebiet

Substanz	Dosierung (Tag)	Anwendungsgebiet aus der Fachinformation
Z-Substanzen		
Zolpidem	10 mg	Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen. Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Arzneistoffe sind nur angezeigt, wenn die Schlafstörung schwer ist oder für den Patienten ein übermäßiges Leiden bedingt (AbZ-Pharma GmbH, 2018b).
Zopiclon	7,5 mg	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen. Hinweis Zopiclon - 1A Pharma sollte nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden (1A Pharma GmbH, 2021).
Eszopiclon	2 mg	Lunivia® ist angezeigt zur Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen, üblicherweise als Kurzzeitbehandlung. Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel sind nur dann indiziert, wenn die Erkrankung schwerwiegend ist, den Patienten stark beeinträchtigt oder extrem belastet (HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co KG, 2021).
Benzodiazepine		
Flunitrazepam	1 mg	Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen (CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, 2020).
Flurazepam	13,71 mg	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen Hinweis: Die Behandlung mit Benzodiazepinen ist nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angezeigt (Esteve Pharmaceuticals GmbH, 2021).
Nitrazepam	5mg	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen. Hinweis: Die Behandlung mit Benzodiazepinen ist nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angezeigt (ALIUD PHARMA® GmbH, 2018).
Temazepam	20 mg	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen. Benzodiazepine sollten nur bei Schlafstörungen von klinischbedeutsamem Schweregrad angewendet werden (AbZ-Pharma GmbH, 2018a).
Triazolam	0,25 mg	Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen. Triazolam ist aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit insbesondere bei Einschlafstörungen angezeigt (PFIZER PHARMA GmbH, 2021).

Quelle: Eigene Darstellung

Benzodiazepine und Z-Substanzen

Benzodiazepine (ATC: N05BA) und Z-Substanzen (ATC: N05CF) gehören zur Gruppe der Hypnotika und wirken anxiolytisch, muskelrelaxierend, antikonvulsiv, sedativ, hypnotisch bis hin zu amnestisch.

Wirkmechanismus von Benzodiazepinen und Z-Substanzen

Sowohl Benzodiazepine als auch Z-Substanzen entfalten ihre pharmakologische Wirkung über den GABA-A-Rezeptor. GABA (γ -Aminobuttersäure) ist der inhibitorische Neurotransmitter mit der größten Verbreitung im zentralen Nervensystem (ZNS). Benzodiazepine und Z-Substanzen verstärken die GABA-erge Wirkung, sie entfalten darüber ihre beruhigende (anxiolytische-) bis dämpfende (hypnotische-) Wirkung sowie ihr Abhängigkeitspotential (Alati et al., 2014). Z-Substanzen sind bzgl. der Wirkmechanismen vergleichbar mit Benzodiazepinen und weisen gleichzeitig aus pharmakologischer Sicht kaum relevante Unterschiede in Bezug auf die therapeutischen und unerwünschten Wirkungen sowie der Indikationen und Kontraindikationen zu Benzodiazepinen auf (Hanson et al., 2008).

Wirkung und Sicherheit der Benzodiazepine und Z-Substanzen

Die Schlafqualität unter Benzodiazepinen und Z-Substanzen kann als komaartig beschrieben werden. Bemerkenswert sind die Unterschiede hinsichtlich der Halbwertszeit der verschiedenen Benzodiazepine und Z-Substanzen, die von 2 – 4 Stunden (Zolpidem) bis 48 – 120 Stunden (Flurazepam) reichen. Insbesondere lange Halbwertszeiten müssen aufgrund von Hangover-Effekten mit Beeinträchtigungen der morgendlichen Leistungsfähigkeit sehr kritisch betrachtet werden, da sie Betroffene in Bezug auf die Fahrtüchtigkeit, die Arbeitsfähigkeit und das psychosoziale Leistungsvermögen beeinträchtigen (Riemann et al., 2017). Bei Substanzen mit kurzer Halbwertszeit kann es allerdings zu schnelleren Toleranzeffekten und stärkeren Rebound-Effekten kommen als bei Substanzen mit längerer Halbwertszeit (Hajak et al., 2003). 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 (Johnson et al., 2016). Erkrankte, die unter anderem Zolpidem erhielten, zeigten in einer Meta-Analyse zudem negative akute kognitive Effekte nach dem Tag der Einnahme (Stranks und Crowe, 2014). Auch wurde in Übersichtsarbeiten auf eine möglicherweise hohe Rate von Hypnotika-Missbrauch in der Bevölkerung hingewiesen (Weih, 2016, Gottesmann, 2002). Nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse gibt es für die Benzodiazepine und Z-Substanzen ein Abhängigkeitsproblem, welches unumstritten ist (Hoffmann, 2013). Hinzu kommt, dass eine große Anzahl der an einer Insomnischen Störung leidenden Personen keine verschreibungspflichtige medikamentöse Therapie erhält (Heidbreder et al., 2022).

Bestehendes Versorgungsdefizit

In den von Heidbreder et al. (2022) analysierten Daten aus Deutschland des National Health and Wellness Survey (NHWS; Nationale Umfrage zu Gesundheit und Wellness) wurden selbstberichtete Daten aus Deutschland zu der Frage erhoben, ob von einer ärztlichen Fachperson eine chronische Insomnie diagnostiziert worden ist. Insgesamt gaben 532 von

10.034 Personen an, dass bei ihnen eine ärztlich diagnostizierte Insomnie vorläge. Die Personen, die angaben, wegen einer ärztlich diagnostizierten Insomnie mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln behandelt worden zu sein, machten mit 138/532 ca. 26 % aus der Population mit diagnostizierter Insomnie aus. 35 % dieser Betroffenen, die eine medikamentöse Behandlung berichteten, wurden dabei mit Benzodiazepinen oder Z-Substanzen behandelt, die übrigen erhielten eine off-label Medikation. Dies bedeutet auch, dass mit 394/532 ca. 74 % dieser Personen, die angaben, unter einer ärztlich diagnostizierten Insomnie zu leiden, nicht medikamentös behandelt wurden. Interessanterweise gaben von diesen 394 Unbehandelten nur 16 % an, jemals von Ihrer ärztlichen Fachperson eine Behandlung mit einem verschreibungspflichtigen Medikament angeboten bekommen zu haben. Einschränkung ist zu sagen, dass nach medikamentöser Therapie, nicht jedoch nach kognitiver Verhaltenstherapie gefragt worden ist, und dass eine Selbsteinschätzung der Teilnehmenden zeigte, dass nicht alle an einer mindestens moderaten Insomnischen Störung litten. Auf Basis bestverfügbarer Evidenz ist dennoch für den deutschen Versorgungskontext davon auszugehen, dass die Mehrzahl, der von einer chronischen Insomnie 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 (Heidbreder et al., 2022).

Zusammenfassung Therapeutischer Bedarf

- Die erste Behandlungsoption KVT-I bei Chronischer Insomnischer Störung ist nur bedingt einsetzbar, da die kognitive Verhaltenstherapie nicht für alle Betroffenen in Frage kommt und nicht flächendeckend in hinreichendem Maße im klinischen Alltag zur Verfügung steht (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021).
- Falls auf medikamentöse Therapieoptionen zurückgegriffen werden muss, so sind diese gemäß AM-RL Anlage III, Nr. 32 im Regelfall nur einmalig und nur kurzfristig bis zu maximal 4 Wochen (28 Tage) einsetzbar. Benzodiazepine und Z-Substanzen haben ein starkes Toleranz- und Abhängigkeitspotential mit einer Vielzahl von weiteren Nebenwirkungen, einschließlich Entzugssymptomatik. Wahrscheinlich deshalb bieten viele ärztliche Fachpersonen den Erkrankten eine zugelassene Therapieoption nicht an und/oder viele Betroffene lehnen eine Behandlung mit Benzodiazepinen oder Z-Substanzen grundsätzlich ab (Heidbreder et al., 2022, Riemann et al., 2017). Daher stellt auch eine Optimierte Versorgung eine im deutschen Versorgungskontext relevante und zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Diese umfasst insbesondere Schlafhygienemaßnahmen sowie die KVT-I.
- Es werden daher dringend neue, wirksame und sichere medikamentöse Therapieoptionen bei der Insomnischen Störung benötigt (Baglioni et al., 2013, Riemann et al., 2017). Im Idealfall kann die neue Therapie den Erkrankten eine Therapieperspektive über die Zeit geben und erfüllt insbesondere die folgenden Erwartungen: Verbesserung psychosozialer- und Verhaltensaspekte, insbesondere der

Tagesaktivität, durch Verbesserung der empfundenen Erholbarkeit von Schlaf, keine Rebound-Effekte, gute somatische Verträglichkeit und keine Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung.

Dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist (DORA)

Daridorexant ist ein hochpotenter und selektiver oral zu verabreichender dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist (DORA, Roch et al. (2021)). Bei Daridorexant handelt es sich um den ersten und einzigen Vertreter dieser neuen Substanzklasse DORA in Europa. Der Wirkmechanismus unterscheidet sich vollkommen von den bisherigen auf dem Markt befindlichen medikamentösen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet der Insomnischen Störung (Boss et al., 2020). DORAs machen nicht müde, sondern schalten quasi die Wachheit aus. Unter Behandlung mit Daridorexant wird der Schlaf von Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung als erholsam und ruhig beschrieben, nach dem Aufwachen besteht außerdem kein Hangover-Effekt (Roch et al., 2021). Für Daridorexant sind keine Hinweise bekannt, die auf eine Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung hindeuten (Roch et al., 2021, Boss et al., 2020). Daridorexant wirkt also schlafanstoßend/schlaffördernd im Sinne eines schlafschenkenden Mittels (Hypnocharizon; grch. Hypnos = Schlaf; Charizo = schenken) bzw. eines schlafverschaffenden Mittels (Hypnoporon; grch. Hypnos = Schlaf; Poro = verschaffen, geben).

Mit ihrem selektiven und zielgerichteten Wirkansatz und – falls erforderlich – der Möglichkeit einer Langzeittherapie unterscheiden sich DORA in der Wirkweise und Anwendung grundlegend von allen bisher verfügbaren Therapieoptionen.

In Studien wurde durchweg berichtet, dass DORAs gut verträglich bei Schlafstörungen sind und ein deutlich besseres Sicherheitsprofil aufweisen als herkömmliche Hypnotika und Sedativa (d. h. Benzodiazepine und Z-Substanzen, EVIDERA (2022)). In der veröffentlichten Literatur wurde kein DORA mit Abhängigkeit, Entzug, Missbrauchspotenzial oder Suizidgedanken in Verbindung gebracht (EVIDERA, 2022). Was die Untergruppen betrifft, so gelten DORAs im Allgemeinen als sichere Behandlungsoption für ältere Erkrankte, Erwachsene mit Atemwegserkrankungen und Jugendliche (EVIDERA, 2022).

Klinischer Nutzen von Daridorexant zur Deckung des therapeutischen Bedarfs

Die empfohlene reguläre Dosis für Erwachsene beträgt gemäß Fachinformation eine 50-mg-Tablette einmal pro Nacht und ist abends in den 30 Minuten vor dem Zubettgehen einzunehmen. Somit beträgt die Regeldosierung 50 mg Daridorexant. In Ausnahmefällen je nach klinischer Einschätzung wird nur bei Personen in besonderen Lebenslagen, d. h. im Falle von Daridorexant bei Erwachsenen mit mäßiger Leberfunktionsstörung oder gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Inhibitoren, aufgrund der langsameren Verstoffwechslung von Daridorexant, eine 25-mg-Tablette pro Nacht empfohlen.

Daridorexant hat bisher in fünf klinischen Studien seine Sicherheit und Wirksamkeit für die Behandlung der Chronischen Insomnischen Störung bei Erwachsenen nachweisen können. In diesem Abschnitt werden die Studien beschrieben, welche die gemäß Fachinformation reguläre Dosierung von 50 mg Daridorexant beinhalten (AC-078A201, ID-078A301, ID-078A303).

Studie AC-078A201

Im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv-kontrollierten internationalen, multizentrischen Dosis-Wirkungs-Studie der Phase 2 (NCT02839200, EudraCT; engl. *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database*): 2016-000826-21) bei 360 Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung gemäß DSM-5 und Zolpidem 10 mg als aktive Kontrolle zeigte Daridorexant 50 mg bei erwachsenen Studienteilnehmenden im Vergleich zu einer Optimierten Versorgung eine dosisabhängige Wirksamkeit und ein günstiges Verträglichkeitsprofil über einen Behandlungszeitraum von vier Wochen (Dauvilliers et al., 2020).

Daridorexant zeigte bereits in Woche 2 Verbesserungen der Wirksamkeitsparameter gegenüber Baseline. Diese Verbesserung nahm zur Woche 4 in der Studie deutlich zu. Studienteilnehmende wachten nach dem Schlafbeginn seltener auf (WASO, Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn, engl. *Wake After Sleep Onset*) als unter einer Behandlung mit Zolpidem (Abbildung 3-7) und hatten während einer Behandlung mit Daridorexant eine längere empfundene Gesamtschlafdauer (sTST, engl. *subjective Total Sleep Time*; Abbildung 3-8). Die selbstberichteten Schlafparameter in der Studie waren mittels SDQ, einem standardisierten und validierten Schlaftagebuch, ermittelt worden (Dauvilliers et al., 2020, Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2021).

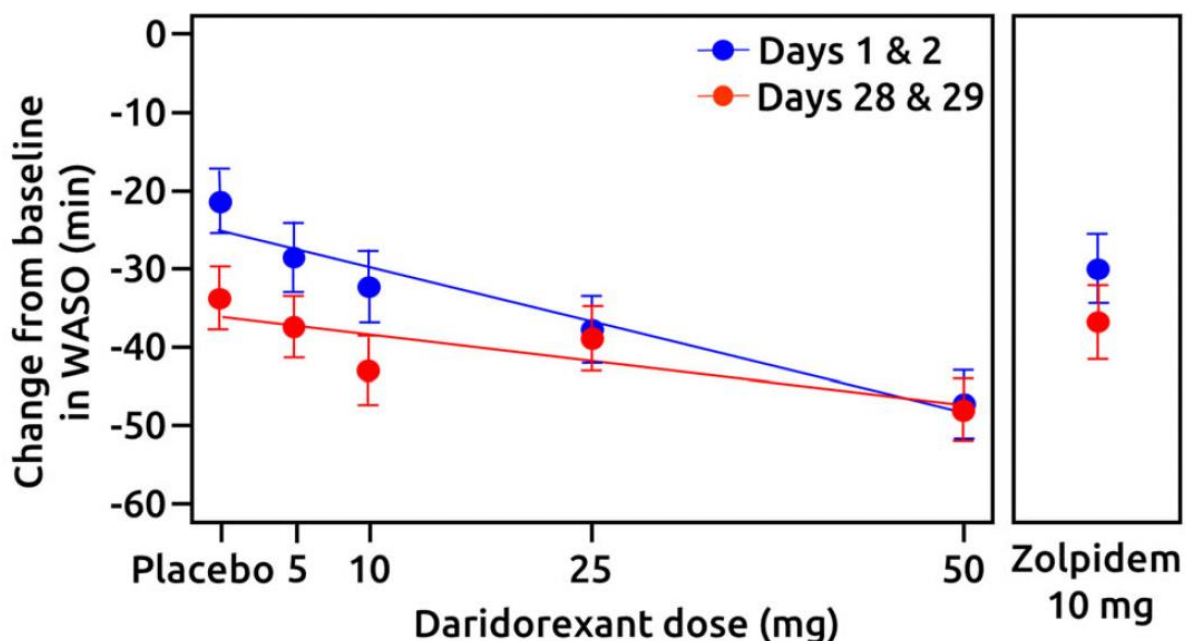


Abbildung 3-7: Veränderung gegenüber Baseline nach 4 Wochen für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) unter Daridorexant, BSC als Placebo und Zolpidem in der Studie AC-078A201, basierend auf Dauvilliers et al. (2020)

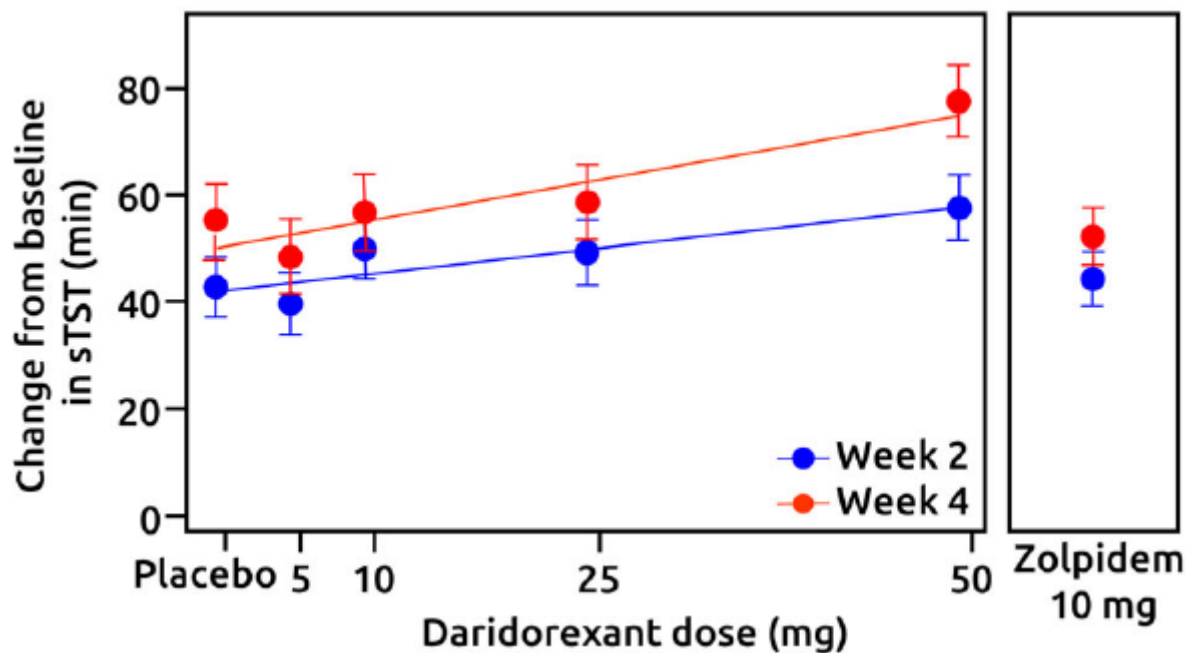


Abbildung 3-8: Veränderung gegenüber Baseline nach 2 und 4 Wochen für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) unter Daridorexant, BSC als Placebo und Zolpidem in der Studie AC-078A201, basierend auf Dauvilliers et al. (2020)

Daridorexant hatte insgesamt ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Es wurden keine klinisch relevanten behandlungsbedingten Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse (SUE) berichtet. Die Inzidenz bei Studienteilnehmenden mit mindestens einem mit der Behandlung einhergehenden Unerwünschten Ereignis betrug 34 % bei Studienteilnehmenden, die mit 50 mg Daridorexant behandelt wurden (21 von 61 Studienteilnehmenden), verglichen mit 30 % bei Studienteilnehmenden, die mit einer Optimierten Versorgung behandelt wurden (18 von 60 Studienteilnehmenden), und 40 % in der mit 10 mg Zolpidem behandelten Gruppe (24 von 60 Studienteilnehmenden). Mit der Behandlung einhergehende UEs, die zu einer vorzeitigen Beendigung der Studienbehandlung führten, wurden bei einer an der Studie teilnehmenden Person im 50-mg-Daridorexant-Behandlungsarm (Angioödem) und einer an der Studie teilnehmenden Person im 10-mg-Zolpidem-Behandlungsarm (Angstzustände) berichtet. Es traten keine Todesfälle auf (Dauvilliers et al., 2020). Insgesamt bestätigt die Studie die hohe Wirksamkeit von Daridorexant hinsichtlich der Endpunkte sWASO und sTST, bei einem mit einer nicht-medikamentösen Behandlung vergleichbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

Studie ID-078A301 und Studie ID-078A303

Im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, internationalen, multizentrischen Phase-3-Studie (NCT03575104, EudraCT: 2017-004642-20) bei insgesamt 930 Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung gemäß DSM-5 konnte gezeigt werden, dass die gemäß Fachinformation reguläre Dosierung von 50 mg Daridorexant im Vergleich zu einer Optimierten Versorgung auch über einen Zeitraum von vier Wochen hinaus signifikante Verbesserungen der klinischen und selbstberichteten Schlafparameter zeigt und bei Erwachsenen mit einer Chronischen Insomnischer Störung zu einer verbesserten Tagesaktivität führt (Mignot, 2022).

Unter anderem für die klinischen primären Endpunkte WASO und Einschlaf latenz (LPS, *engl. Latency to Persistent Sleep*), sowie für die selbstberichteten sekundären Endpunkte Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) und die Symptomskala des IDSIQ zur Tagesschläfrigkeit waren die Veränderungen gegenüber der Baseline für Daridorexant 50 mg zu Monat 1 und Monat 3 statistisch signifikant im Vergleich zu einer Optimierten Versorgung (Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8, sowie Abbildung 3-9 und Abbildung 3-10). Die Veränderung des IDSIQ-Gesamtwerts gegenüber Baseline wurde im Gesamtverlauf als explorativer Endpunkt untersucht. Für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung bedeutet dies, dass unter einer Behandlung mit Daridorexant das Einschlafen, Durchschlafen und die gesamte Schlafdauer verbessert werden kann und die Schwere der Chronischen Insomnischer Störung abnimmt (Mignot, 2022).

Daridorexant wurde in der Studie gut vertragen und zeichnete sich durch ein einer nicht-medikamentösen Behandlung entsprechendes Sicherheitsprofil aus. Das Auftreten von Somnolenz war bei den Studienteilnehmenden in der Daridorexant-50-mg-Gruppe gering, sogar geringer als in unter einer Optimierten Versorgung, was möglicherweise auf einen erholsameren Schlaf während der Nacht unter Daridorexant 50 mg hindeutet. Übelkeit, Kopfschmerzen, leichter Schwindel und Müdigkeit traten in der Daridorexant-Gruppe etwas häufiger auf als unter einer Optimierten Versorgung, während die Häufigkeit von Stürzen in der Daridorexant-50-mg-Gruppe etwas geringer war als unter einer Optimierten Versorgung (Mignot, 2022).

Tabelle 3-7: Unterschied in der Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) unter Daridorexant in der Studie ID-078A301, basierend auf Mignot (2022)

Endpunkt		LS MW (95 % KI) 1	LS MW (95 % KI) 1	p-Wert (zweiseitig) 1
Zeitpunkt	Behandlungsgruppe			
WASO (min)				
Veränderung gegenüber Baseline bis Monat 1				
	Daridorexant 50 mg	-31,20 (-34,506; -27,896)	-11,35 (-16,022; -6,687)	< 0,0001
	Optimierte Versorgung	-19,85 (-23,177; -16,515)		
Veränderung gegenüber Baseline bis Monat 3				
	Daridorexant 50 mg	-34,80 (-38,118; -31,490)	-11,67 (-16,348; -6,994)	< 0,0001
	Optimierte Versorgung	-23,13 (-26,464; -19,803)		
1:	<p>Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen: Veränderung des LPS gegenüber der Baseline = Baseline LPS + Altersgruppe (< 65; ≥ 65 Jahre) + Behandlung + Besuch + Behandlung × Besuch + Baseline × Besuch</p> <p>Optimierte Versorgung: optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe einer ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS: Methode der kleinsten Quadrate (engl. <i>Least Square</i>); MW: Mittelwert; WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. <i>subjective Wake After Sleep Onset</i>)</p>			

Tabelle 3-8: Unterschied in der Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt Einschlaf latenz (LPS) von Daridorexant in der Studie ID-078A301, basierend auf Mignot (2022)

Endpunkt Zeitpunkt		LSQM (95 % KI) ¹	Unterschied gegenüber einer optimierten nicht-medikamentösen Versorgung nach Maßgabe einer ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)	
			LSQM (95 % KI) ¹	LSGM (zweiseitig) ¹
Behandlungsgruppe				
LPS (min)				
Veränderung gegenüber Baseline bis Monat 1				
	Daridorexant 50 mg	0,45 (0,41; 0,49)	0,73 (0,65; 0,82)	< ,0001
	Optimierte Versorgung	0,62 (0,57; 0,67)		
Veränderung gegenüber Baseline bis Monat 1				
	Daridorexant 50 mg	0,41 (0,37; 0,45)	0,73 (0,64; 0,83)	< ,0001
	Optimierte Versorgung	0,56 (0,51; 0,61)		
1:	Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen: $\log(\text{Wert/Basislinie}) = \log(\text{Basislinie}) + \text{Altersgruppe} (< 65; \geq 65 \text{ Jahre}) + \text{Behandlung} + \text{Besuch} + \text{Behandlung} \times \text{Besuch} + \log(\text{Basislinie}) \times \text{Besuch}$. Optimierte Versorgung: optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe einer ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo) KI: Konfidenzintervall; LPS: Einschlaf latenz (engl. <i>latency to persistent sleep</i>). LSQM: Methode der kleinsten Quadrate (engl. <i>Least Square Method (on) means</i>).			

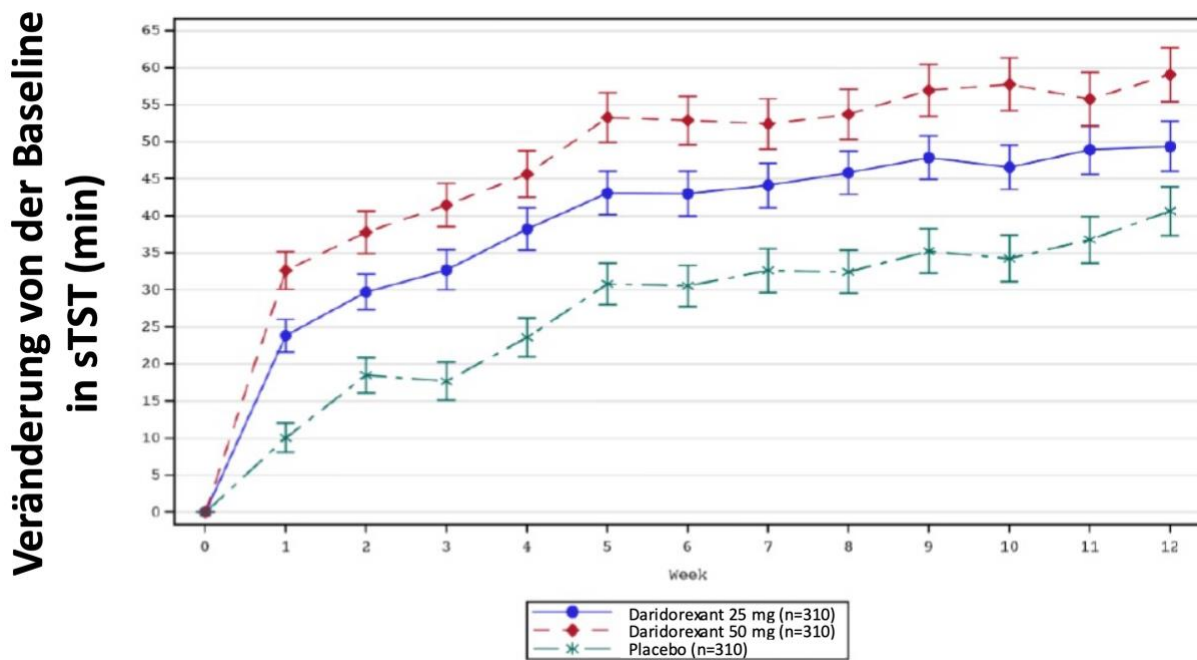


Abbildung 3-9: Veränderung gegenüber Baseline nach 12 Wochen für den sekundären Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) unter Daridorexant 50 mg und einer Optimierten Versorgung in der Studie ID-078A301, basierend auf Idorsia Pharmaceuticals Ltd. (2020a)

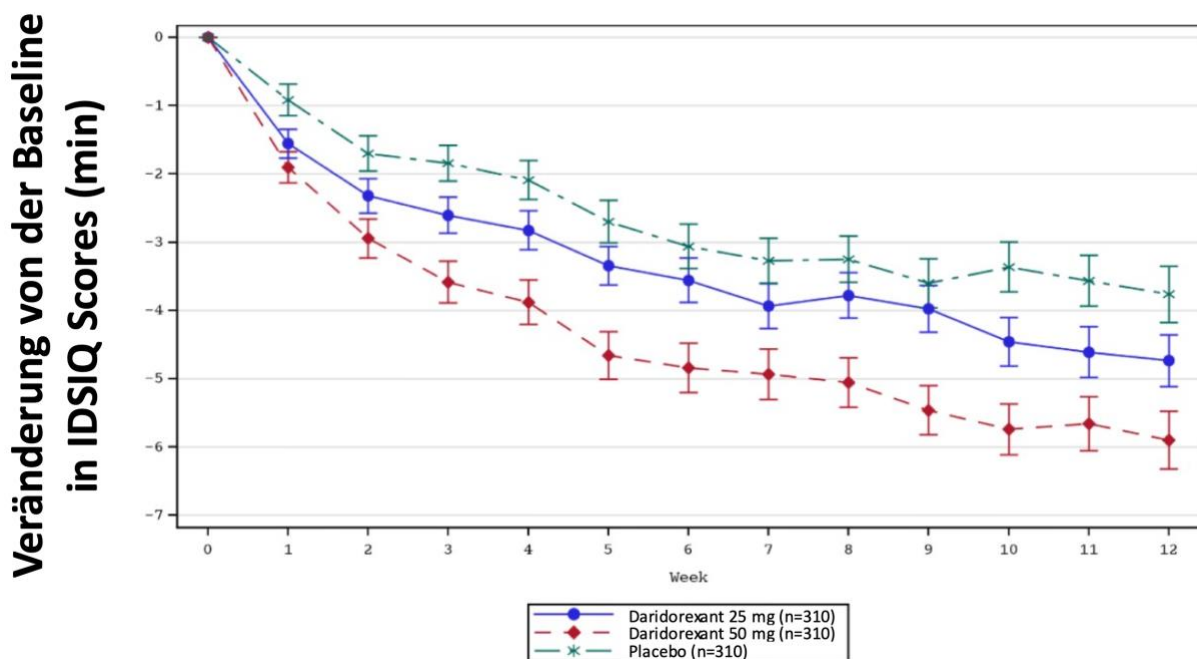


Abbildung 3-10: Veränderung gegenüber Baseline nach 12 Wochen für den sekundären Endpunkt IDSIQ (sekundärer Endpunkt) unter Daridorexant 50 mg und einer Optimierten Versorgung in der Studie ID-078A301, basierend auf (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2020a)

Studienteilnehmende aus der oben beschriebenen Phase-III-Studie (Studie ID-078A301: NCT03575104, EudraCT: 2017-004642-20), welche mit Daridorexant behandelt wurden, konnten in eine kontrollierte Langzeitbeobachtungsstudie (Studie ID-078a303: NCT03679884, EudraCT: 2017-004644-38) zur Bewertung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von Daridorexant eingeschlossen werden. In diese Studie wurden ebenfalls Studienteilnehmende einer zweiten Phase-III-Studie (Studie ID-078A302: NCT03545191) eingeschlossen und mit Daridorexant 10 mg oder 25 mg behandelt. Bei letzteren handelt es sich um keine regulären Dosierungen gemäß Zulassung (Daridorexant 25 mg kommt nur bei Erkrankten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion oder bei einer gleichzeitigen Gabe von CYP3A4-Inhibitoren zum Einsatz; Daridorexant 10 mg ist nicht zugelassen). Die Studien unterscheiden sich nur in der Dosierung 25 mg (Studie ID-078A302), oder 50 mg (Studie ID-078A301) (Kunz et al., 2022).

In der Langzeitbeobachtungsstudie bis zu einer Gesamtdauer von 12-monatiger Exposition, stimmte das Sicherheitsprofil von Daridorexant mit dem der 1- und 3-monatigen Studien überein und es wurden keine neuen Nebenwirkungen festgestellt. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (engl. *Adverse Events of Special Interest* = AESI) war sehr gering (n = 3) und unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen. Es gab keine Hinweise auf ein Arzneimittelmisbrauchspotenzial. Darüber hinaus wurden keine Anzeichen von Entzugserscheinungen oder wiedereinsetzende Schlafstörung nach Absetzen der Behandlung während der BSC + Placebo-Auslaufphase beobachtet (Kunz et al., 2022).

Insgesamt zeigt Daridorexant 50 mg deutliche Vorteile in der Wirkung im Vergleich zu den jeweiligen Vergleichstherapien einer Optimierten Versorgung bzw. Zolpidem 10 mg und weist zudem über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten ein Verträglichkeitsprofil (vergleichbar) einer nicht-medikamentösen Behandlung auf (Kunz et al., 2022).

Die S3 Leitlinie der AWMF (Riemann et al., 2017) definiert 13 Kriterien, die ein geeignetes Hypnotikum besitzen sollte. Die Übereinstimmung von Daridorexant mit den Kriterien zur Wahl eines geeigneten Hypnotikums sind in Tabelle 3-9 durch Häkchen gekennzeichnet.

Tabelle 3-9: Kriterien zur Wahl eines geeigneten Hypnotikums

Kriterien zur Wahl eines geeigneten Hypnotikums	
Spezifischer Wirkmechanismus	✓
Induktion eines physiologischen Schlafmusters	✓
Keine unerwünschten kognitiven, emotionalen oder psychomotorischen Wirkungen	✓
Kein Rebound, d.h., der Organismus entwickelt keine übermäßige Gegenreaktion nach Absetzen eines Medikaments	✓
Keine Toleranz- oder Abhängigkeitsentwicklung	✓
Große therapeutische Breite	✓

Keine Toxizität	✓
Gute somatische Verträglichkeit	✓
Keine Interaktionen mit anderen Pharmaka**	⊘
Keine Behinderung wichtiger Funktionen von Schlaf, wie z. B. neuronale Plastizität	✓
Subjektive Verbesserung der Erholbarkeit von Schlaf	✓
Besserung der selbstberichteten Endpunkte	✓
Senkung des Risikos von schlafstörungsassoziierten Erkrankungen, wie z. B. Depression	?
<p>* Für Daridorexant liegen keine Daten zur Lebensqualität vor, es konnte jedoch mittels RCT (engl. <i>Randomized Controlled Trial</i>) nachgewiesen werden, dass Daridorexant zu einer Verbesserung der Tagesaktivität führen kann.</p> <p>** Auf Basis der aktuellen Datenlage beeinflusst Daridorexant den Stoffwechsel anderer Medikamente nicht. Starke CYP3A4-Inhibitoren sowie eine moderate Leberschädigung können den Stoffwechsel von Daridorexant beeinflussen (in diesem Fall reicht eine Tagesdosis von 25 mg aus), für weitere Hinweise siehe Fachinformation QUVIVIQ® (European Medicines Agency (EMA), 2022).</p>	

Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach Riemann et al. (2017)

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Bei einer Insomnischen Störung wird berichtet, dass Betroffene bis zu 10 Jahre leiden, bevor eine Diagnosestellung erfolgt und eine geeignete medizinische Versorgung eingeleitet wird (Riemann et al., 2017, Penzel et al., 2005). Akute (zeitweise / kurz auftretend, vorübergehend) bzw. organische Schlafstörungen werden unter G47.0 im Kapitel „Episodische und paroxysmale Krankheiten des Nervensystems“ erfasst (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2022b). Im Folgenden richtet sich der Fokus der Betrachtung auf den ICD-10 Code F51.0 welcher spezifisch ist für die nichtorganische Insomnie (Riemann et al., 2017, Fietze et al., 2021).

Die Publikation „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland – Welle 1“ (DEGS1) von Schlack et al. (2013) konnte zeigen, dass Frauen signifikant häufiger von der Insomnischen Störung betroffen sind als Männer. Das Odds Ratio (OR) für das weibliche Geschlecht lag bei 2,15 (95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI): 1,59 – 2,91). Somit sind Frauen in Deutschland doppelt so häufig von Insomnie betroffen wie Männer.

Altersspezifische Unterschiede konnten Schlack et al. (2013) in Bezug auf das Auftreten der Insomnischen Störung in Deutschland nicht zeigen. Das Odds Ratio betrug 1,09 (95 %-KI: 0,77 – 1,53) und war nicht statistisch signifikant.

Nach dem BARMER Gesundheitsreport (Grobe et al., 2019) ist die 1-Jahresinzidenz für die Betroffenen, die unter akuten oder chronischen Ein- und/oder Durchschlafstörungen und/oder frühmorgentlichem Erwachen leiden, mit 9,6 je 1.000 Einwohner (für die ICD-10 Codes F51.0 / nichtorganische Insomnie und G47.0 / organische Insomnie) angegeben. Die für das Anwendungsgebiet Insomnische Störung angegebene Population für Daridorexant (ICD-10-GM Code F51.0 / nichtorganische Insomnie) macht hierbei anteilig 18,98 % (von 9,6) der Inzidenz aus. Bereinigt liegt die Behandlungsinzidenz für das Jahr 2017 somit bei 1,822 je 1.000 Einwohner.

Die Behandlungsprävalenz, der Insomnie ist, laut dem BARMER Gesundheitsreport (Grobe et al., 2019) für das Jahr 2017 mit 3,16 je 1.000 Einwohner in Deutschland angegeben.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Entwicklung der Prävalenz aus den vergangenen Jahren wird für das Anwendungsgebiet extrapoliert, um Rückschlüsse auf die mögliche zukünftige Entwicklung der Prävalenz zu treffen. Für die Abschätzung werden die Angaben zur Behandlungsprävalenz für den Zeitraum 2010 – 2015 aus dem DAK-Gesundheitsreport herangezogen (Marschall et al., 2017).

Die Gesundheitsberichte (Grobe et al., 2019, Marschall et al., 2017) beziehen sich auf Erwerbstätige im Alter von 15 – 65 Jahren. Da gemäß Schlack et al. (2013) keine signifikanten altersspezifischen Unterschiede für die Erkrankung gefunden werden konnten, kann eine Hochrechnung auf alle Erwachsenen (nicht nur Erwerbstätige im Alter von 15-65 Jahren) in Deutschland durchgeführt werden, mit der es möglich ist, valide Zahlen zur Behandlungsprävalenz zu erhalten (in Abschnitt 3.2.3 beschrieben).

In Tabelle 3-10 ist die Entwicklung der Behandlungsprävalenz für die Insomnische Störung dargestellt. Nach Marschall et al. (2017) ist die Insomnie mit den Kodierungen F51.0, F51.8, F51.9 und G47.0 definiert. Da sich die Definition für das Anwendungsgebiet der Chronischen Insomnischen Störung von Daridorexant auf eine nichtorganische Insomnie und somit die Kodierung F51.0 beschränkt, ist der Anteil von aufgerundet 14 % für die Darstellung zu nutzen. Wie folgt werden die Behandlungsprävalenzen der Jahre 2010 bis 2015 aus dem DAK-Gesundheitsreport mit dem Anteil von F51.0 berechnet (2010: 1,1 %; 2011 bis 2013: 1,2 %; 2014: 1,3 %; 2015: 1,2 %, Marschall et al. (2017)).

Tabelle 3-10: Schätzungen der Behandlungsprävalenz für die Jahre 2010 bis 2015

Jahr	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Behandlungsprävalenz (relativ)	0,154	0,168	0,168	0,168	0,182	0,1806
Behandlungsprävalenz (absolut)	106.929	116.650	116.650	116.650	126.371	125.399

Quelle: Eigene Darstellung nach Marschall et al. (2017)

Tabelle 3-10 dient lediglich der Berechnung der Steigerungsrate der Behandlungsprävalenz, da keine spezifischen Berechnungen für die Behandlungsprävalenz, durch die BARMER (Grobe et al., 2019) erfolgten.

Für die Berechnung wurde folgende Wachstumsformel verwendet: $(t_0, t) = \left(\frac{A(t)}{A(t_0)} \right)^{\frac{1}{n}} - 1$

- $N = t - t_0$ steht für den dargestellten Zeitabschnitt von t_0 bis t
- $A(t)$ stellt die absolute Fallzahl zum definierten Zeitpunkt dar

Folgende Ergebnisse sind durch das Einsetzen und Berechnen der Behandlungsprävalenz und Zeiteinheit zu berichten und sind, wie beschrieben für den Ausgangswert aus Tabelle 3-16 für das Jahr 2017, für die nachfolgenden Jahre bis 2027 in Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12 dargestellt.

$$(t_0, t) = \left(\frac{125399}{106.929} \right)^{\frac{1}{2015-2010}} - 1 = 0,0324 * 100 = 3,24 \%$$

Die definierte Untergrenze aus den nachfolgenden Tabellen beziehen sich auf die Arbeitsunfähigkeits-Diagnose (AU-Diagnose) F51.0. Die Obergrenze hingegen bezieht sich auf „beliebige Diagnosen“ (Diagnose aus mindestens einem der nachfolgenden Bereiche: stationär, ambulant, AU).

Tabelle 3-11: Berechnung der Behandlungsprävalenz für den Zeitraum 2017 bis 2022

Jahr	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Anzahl Betroffene (Untergrenze)	1.841	1.901	1.962	2.026	2.091	2.159
Anzahl Betroffene (Obergrenze)	76.794	79.282	81.851	84.503	87.241	90.067

Quelle: Eigene Darstellung

Tabelle 3-12: Schätzungen der Behandlungsprävalenz von 2022 bis 2027

Jahr	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Anzahl Betroffene (Untergrenze)	2.159	2.229	2.301	2.376	2.453	2.533
Anzahl Betroffene (Obergrenze)	90.067	92.985	95.998	99.108	102.319	105.634

Quelle: Eigene Darstellung

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Daridorexant	2.159 – 90.067	1.896 – 79.079

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle

Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für eine verständliche Darstellung der Zielpopulation ist das Anwendungsgebiet der Chronischen Insomnischen Störung von Daridorexant nachfolgend dargestellt: QUVIVIQ® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Für die Erstattung gilt aktuell eine Verordnungseinschränkung nach AM-RL, Anlage III, Nr. 32: Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) zur Behandlung von Schlafstörungen, ausgenommen zur Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen bzw. ausgenommen für eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung in medizinisch begründeten Einzelfällen. Eine längerfristige Anwendung von Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) ist besonders zu begründen. Gemäß der NiS (2021-B-281) fokussieren sich die Fragestellungen A1 und A2 auf eine Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen (28 Tage; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021)).

Zur Berechnung der Population werden Marschall et al. (2017), Grobe et al. (2019) sowie Schlack et al. (2013) herangezogen. Dadurch, dass sich die vorgenannten Quellen hauptsächlich auf die episodenhaften (akuten) bzw. organischen Insomnien (ICD-10-GM G47.0), Insomnien im Rahmen einer Angststörung (ICD-10-GM F51.8) und nicht spezifizierte emotionale Formen einer Insomnie (ICD-10-GM F51.9) mit mäßigen Einschränkungen der Tagesfunktionen und einer maximalen Dauer von 4 Wochen beziehen, wird zur Berechnung der chronisch betroffenen Population die Diagnose F51.0 (spezifizierte, nicht organische Insomnie) und die AU F51.0 im Sinne einer Insomnischen Störung gemäß ICD-10-GM herangezogen. Die Kodierung F51.0 ist von Bedeutung, da sie dem Anwendungsgebiet der Chronischen Insomnischen Störung von Daridorexant am ehesten entspricht und darüber hinaus nur klassifiziert werden soll, wenn die Insomnische Störung das beherrschende oder alleinige Krankheitsbild darstellt. Die Relevanz der AU-Diagnose F51.0 ist ärztlicherseits durch die Definition seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses zu begründen. Die Definition lautet wie folgt: „Arbeitsunfähigkeit liegt vor, wenn Versicherte auf Grund von Krankheit ihre zuletzt vor der Arbeitsunfähigkeit ausgeübte Tätigkeit nicht mehr oder nur unter der Gefahr der Verschlimmerung der Erkrankung ausführen können.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b). Nach dieser Definition zeigt sich der beträchtliche Einfluss auf die Tagesaktivität durch das zeitlich begrenzte Ruhen der aktuellen Berufstätigkeit. Die Kodierung F51.0 wird verwendet, weil hier primär eine nichtorganisch bedingte, chronische Schlafstörung im Fokus steht. Im Gegensatz dazu wird die Kodierung G47.0 angewandt, um eine episodische (akute) Insomnie im Rahmen einer organischen Grunderkrankung anzuzeigen. Dies wird auch dadurch unterstrichen, dass es sich bei der Kodierung G47 um ein Unterkapitel der episodischen Krankheiten des Nervensystems im Sinne eines akuten Symptoms handelt. Erwachsene Betroffene mit einer Insomnischen Störung entsprechend der chronischen Diagnose F51.0

hingegen sollen gemäß der Empfehlung der S3-Leitlinie (Riemann et al., 2017) „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Insomnie bei Erwachsenen“ als erste Therapieoption einer KVT-I zugeführt werden. Die Leitlinie beschreibt die medikamentöse Behandlung als nachfolgende Therapieoption (Riemann et al., 2017). Das Ziel, mit den Betroffenen als erster Therapieoption eine KVT-I durchzuführen, wird, wie der DAK-Gesundheitsreport und der BARMER-Gesundheitsreport zeigen, jedoch im deutschen Versorgungskontext nicht erreicht. So ergab die Auswertung der DAK (Marschall et al., 2017), dass 13,1 % der Betroffenen eine KVT-I im Jahr 2015 erhielten. Die BARMER (Grobe et al., 2019) berichtete, dass im ersten Jahr der Diagnose ca. 9 % der Betroffenen und im Folgejahr 10,9 % eine Psychotherapie in Form der KVT-I erhielten, wie es die Leitlinie explizit empfiehlt. Nachdem die KVT-I jedoch ein sehr aufwändiges und zeitintensives Verfahren darstellt, erscheint es auch möglich, dass der Leidensdruck der Betroffenen entsprechend hoch sein muss, damit sie sich einer solchen Behandlung unterziehen. Es könnte also vielmehr sein, dass der Versorgungsanteil der mit einer KVT-I Behandelten auch als Näherung für den Anteil der Betroffenen mit einer Insomnischen Störung gesehen werden kann. Im Gegensatz zur KVT-I werden laut DAK (Marschall et al., 2017) mindestens 22,1 % bis 31,8 % der Betroffenen mit episodischer (akuter) Insomnie (ICD-10-GM G47), Insomnie im Rahmen einer Angststörung (ICD-10-GM F51.8), emotional verursachter Insomnie (ICD-10-GM F51.9) oder chronischer Insomnie (Insomnische Störung, ICD-10-GM F51.0) medikamentös behandelt. Hier ist zu fragen, ob die medikamentösen Therapieoptionen (Benzodiazepine und Z-Substanzen) wirklich entsprechend den jeweiligen Fachinformationen nur bei schwerwiegender Erkrankung eingesetzt werden. Dennoch sind diese Zahlen zur Behandlung der Insomnie als bestverfügbare Evidenz zu sehen. Dies begründet auch Schritt 2 „Anteil der kausalen Behandlungen“.

Für die Berechnung der Zielpopulation werden die veröffentlichten epidemiologischen Berichte der BARMER (Grobe et al., 2019) und der DAK (Marschall et al., 2017) herangezogen. Da Betroffene teilweise über zehn Jahre an einer Insomnie leiden, ohne eine psychotherapeutische oder medikamentöse Behandlung zu erhalten (Riemann et al., 2017, Penzel et al., 2005), werden für die Berechnung der Zielpopulation Prävalenzdaten herangezogen. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog zu Abbildung 3-11.

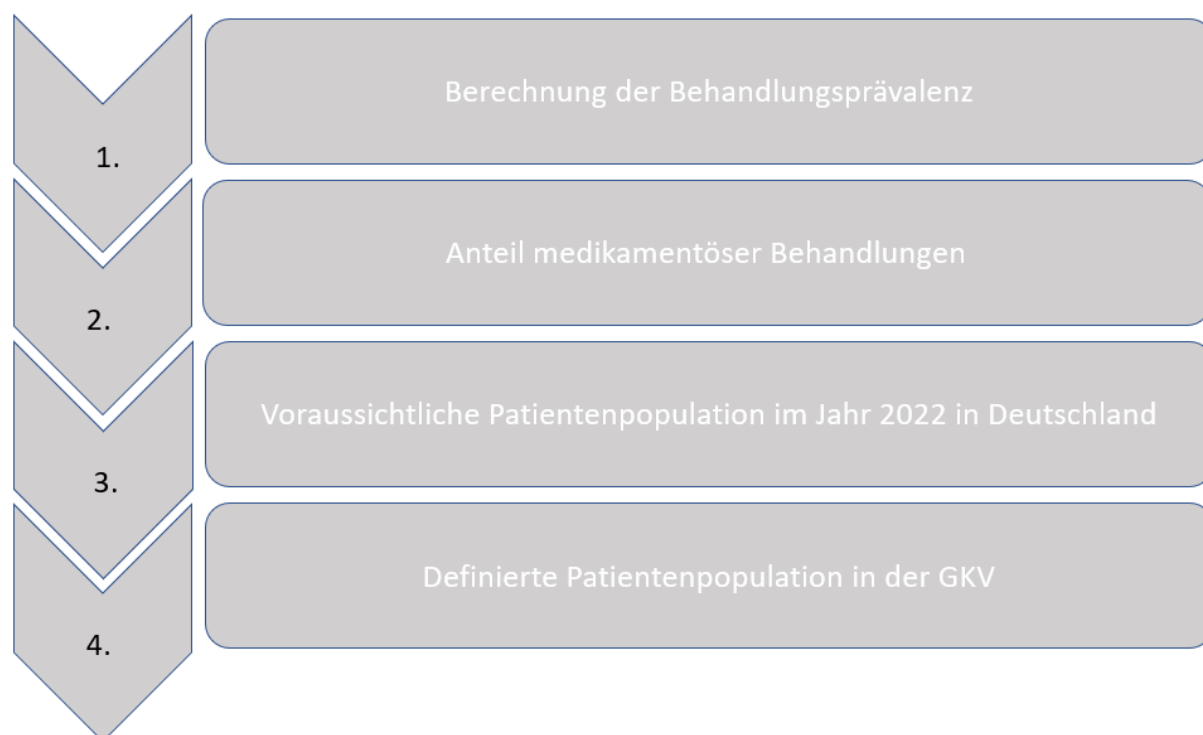


Abbildung 3-11: Flussdiagramm zur Bestimmung der für das Anwendungsgebiet von Daridorexant relevanten Population, eigene Darstellung

Berechnung für das Anwendungsgebiet von Daridorexant relevante Population

Schritt 1: Berechnung der Behandlungsprävalenz

Als Grundlage für die Berechnung der Behandlungsprävalenz benötigt es Daten zur Bevölkerungspopulation in Deutschland. Laut Statistischem Bundesamt (Destatis, 2021) leben 83.155.031 Menschen in Deutschland, hiervon 83,5 % oder 69.434.451 über 18 Jahre (Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Bevölkerungsstruktur in Deutschland

Gesamtbevölkerung	< 18 Jahre (relativ)	> 18 Jahre (relativ)	> 18 Jahre (absolut)
83.155.031	16,5 %	83,5 %	<u>69.434.451</u>

Quelle: Eigene Darstellung nach Destatis (2021)

Für die Herleitung der Behandlungsprävalenz werden die Erhebungen des BARMER-Gesundheitsreports (Grobe et al., 2019) und des DAK-Gesundheitsreports (Marschall et al., 2017) genutzt. Die Gesundheitsreporte (Grobe et al., 2019, Marschall et al., 2017) beziehen sich auf Erwerbstätige im Alter von 15 – 65 Jahren. Da gemäß Schlack et al. (2013) keine signifikanten altersspezifischen Unterschiede für die Erkrankung gefunden werden konnten, kann eine Hochrechnung auf alle Erwachsenen (nicht nur Erwerbstätige zwischen 15-65) in

Deutschland durchgeführt werden, mit der es möglich ist, valide Zahlen zur Behandlungsprävalenz zu erhalten (siehe Abschnitt 3.2.3).

Die Auswertung der BARMER (Grobe et al., 2019) ergab, dass 3,16 je 1.000 Erwachsenen die Diagnose F51.0 „beliebige Diagnose“ (= Diagnose aus mindestens einem der nachfolgenden Bereiche: stationär, ambulant, AU) erhielten und bei 0,12 je 1.000 Erwachsener eine AU-Diagnose gestellt wurde. Insgesamt liegen durch Hochrechnung auf die erwachsene Bevölkerung in Deutschland ermittelt, bei ca. 219.413 Menschen die Diagnose F51.0 und bei ca. 8.332 Menschen eine AU-Diagnose vor (Tabelle 3-15). Die errechnete Obergrenze der Population mit 219.413 Betroffenen (Schritt 1) ist vergleichbar mit der offiziellen Größe der Population für die DiGA "somnia" mit 259.511 Betroffenen im Juni (29.06.2022, Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) (2022a)) und 290.120 Betroffenen im Oktober (19.10.2022, Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) (2022b)), da das Anwendungsgebiet der DiGA somnio ebenfalls über Diagnose „F51.0“ abgedeckt ist. Die Aktualisierung der Population der DiGA somnio von 259.511 Betroffenen auf 290.120 Betroffene lässt Rückschlüsse auf die Konsistenz der Berechnung vermuten (Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), 2022b, Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), 2022a). Die Berechnungsgrundlage für die DiGA somnio ist jedoch nicht veröffentlicht, weshalb nicht nachvollzogen werden kann, wie die Zielpopulation errechnet wurde.

Tabelle 3-15: Prävalenz der F.51.0 AU-Diagnosen und beliebige (Diagnose aus mindestens einem der nachfolgenden Bereiche: stationär, ambulant, AU) Diagnosen

Diagnose ICD-Kodierung	Diagnose Bezeichnung	Diagnose je 1.000 Erwachsener		Erwachsene 18+ (AU) ¹	Erwachsene 18+ (beliebige Diagnose) ²
		AU-Diagnose (n)	beliebige Diagnose (stationär, ambulant, AU)		
F51.0	Nichtorganische Insomnie	0,12	3,16	8.332	219.413
¹ Berechnung: = (69.434.451 / 1.000) * 0,12 ² Berechnung: = (69.434.451 / 1.000) * 3,16					

Quelle: Eigene Darstellung und Berechnung nach Grobe et al. (2019)

Schritt 2: Anteil medikamentöser Behandlungen

Von den im ersten Schritt errechneten 8.332 – 219.413 Betroffenen, erhalten zwischen 22,1 % und 31,8 %, laut Marschall et al. (2017) eine medikamentöse Behandlung. Da in Heidbreder et al. (2022) bis zu 35 % der Betroffenen eine zugelassene medikamentöse Behandlung erhalten, ist aus konservativer Sicht davon auszugehen, dass die Obergrenze der Versorgungsrealität bei 35 % liegt. Somit wird der Anteil der medikamentösen Behandlung aus Marschall et al. (2017) mit 22,1 % als Minimum und aus Heidbreder et al. (2022) 35 % als Maximum genutzt. Bezieht man sich nur auf die AU-Diagnosen (F51.0) erhalten 1.841 bis 2.650 Erkrankte eine

medikamentöse Behandlung. Bei Betrachtung der beliebigen Diagnosen (F51.0 ambulant plus stationär plus AU) ist von 48.490 bis 76.794 Betroffenen mit medikamentöser Behandlung auszugehen (Tabelle 3-16). Für die weitere Berechnung sind der geringste Wert 1.841 und der höchste Wert 76.794 bedeutend.

Tabelle 3-16: Betroffene mit medikamentöser Behandlung

Population	Anteil	Anteil der Betroffenen	
		Untergrenze	Obergrenze
Behandlungen mit Medikamenten (Grundlage AU-Diagnose)	22,1 % - 35 %	<u>1.841</u>	2.917
Behandlungen mit Medikamenten (Grundlage beliebige Diagnose)	22,1 % - 35 %	48.490	<u>76.794</u>

Quelle: Eigene Darstellung nach Marschall et al. (2017) und Heidbreder et al. (2022)

Schritt 3: Voraussichtliche Population im Jahr 2022 in Deutschland

Durch die errechnete Wachstumsrate der Behandlungsprävalenz von 3,24 % ist eine Schätzung der für das Anwendungsgebiet von Daridorexant relevanten Population in Deutschland möglich. Tabelle 3-17 zeigt die Berechnung der Behandlungsprävalenz für das Jahr 2022 mittels Hochrechnung ermittelten Wachstumsrate.

Tabelle 3-17: Ergebnis der Behandlungsprävalenz für den Zeitraum 2017 bis 2022

Jahr	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Behandlungsprävalenz (absolut; Untergrenze)	1.841	1.901	1.962	2.026	2.091	<u>2.159</u>
Behandlungsprävalenz (absolut; Obergrenze)	76.794	79.282	81.851	84.503	87.241	<u>90.067</u>

Quelle: Eigene Darstellung

Demnach umfasst die errechnete für das Anwendungsgebiet von Daridorexant relevante Population in Deutschland zwischen 2.159 (Untergrenze) und 90.067 (Obergrenze) Betroffenen.

Schritt 4: Definierte Population in der GKV

Innerhalb der deutschen Bevölkerung sind 73.065.730 Personen (Januar 2022) GKV-versichert (Bundesgesundheitsministerium (BMG), 2022). Die errechnete Gesamtzahl der bundesdeutschen Bevölkerung (Stand: 21. Juni 2021) beträgt laut statistischem Bundesamt 83.155.031 Menschen (Destatis, 2021).

Das Verhältnis der Anzahl von Betroffenen, die in der GKV versichert sind, zur Gesamtzahl der bundesdeutschen Bevölkerung für das Jahr 2022 beträgt demnach:

$$\frac{73.065.730}{83.1550.031} = 87,8 \%$$

Multipliziert man den Anteil der GKV-Versicherten mit den Ergebnissen der für das Anwendungsgebiet von Daridorexant relevanten Population (Unter- und Obergrenze) erhält man die für das Anwendungsgebiet von Daridorexant relevante Population in der GKV.

Untergrenze

$$2.159 * 87,8 \% = \mathbf{1.896}$$

Obergrenze

$$90.067 * 87,8 \% = \mathbf{79.079}$$

Zusammenfassende für das Anwendungsgebiet von Daridorexant relevante Berechnung

Tabelle 3-18: Zusammenfassende Darstellung der Berechnungsschritte

Schritt	Anteile (%)	Anzahl der Betroffenen		Referenzen
		Untergrenze	Obergrenze	
Grundlage Erwachsene in Deutschland	83,5 % von 83.155.031	-	69.434.451	Tabelle 3-14 (siehe S. 51)
1. Berechnung der Behandlungsprävalenz (2017)	0,012 % - 0,316 von der Grundlage	8.332	219.413	Tabelle 3-15 (siehe S. 51)
2. Anteil medikamentöser Behandlungen von Schritt 1 (2017)	22,1 % - 35 % von Schritt 1	1.841 - 2.650	48.490 - 76.794	Tabelle 3-16 (siehe S. 52)
3. Voraussichtliche Population im Jahr 2022 in Deutschland	+ 3,24 % (jährlich) von Schritt 2	2.159	90.067	Tabelle 3-17 (siehe S. 52)
4. Definierte Population in GKV	87,80 % von Schritt 3	1.896	79.079	Siehe Berechnungsschritt 4 (siehe S. 52)

Quelle: Eigene Darstellung

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Daridorexant	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. ¹	Fragestellung A1 ² : beträchtlicher Zusatznutzen	1.896 – 79.079
		Fragestellung A2 ³ : erheblicher Zusatznutzen	
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 einer ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Aus den in Modul 4A zusammengefassten Ergebnissen ergibt sich für Daridorexant ein Hinweis für einen beträchtlichen (Fragestellung A1) bzw. erheblichen (Fragestellung A2) Zusatznutzen in der Zielpopulation. Das Ausmaß des Zusatznutzens gilt für die gesamte Zielpopulation bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer bis zu 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.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden.

Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte und zur Herleitung der Größe der für das Anwendungsgebiet von Daridorexant relevanten Population wurden Leitlinien, Gesundheitsreporte der Gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland und Fachliteratur verwendet. Für Therapieoptionen und speziellen medizinischen Fragestellungen wurden Leitlinien und Originalpublikationen aus der Datenbank PubMed sowie eigene Daten herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 1A PHARMA GMBH. 2021. Fachinformation Zopiclon - 1 A Pharma® 7,5 mg Filmtabletten [Online]. Available: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/f243b1e5-dae7-4f7c-b011-be87125df0b4.pdf> [Accessed 11.11.2022].
2. ABZ-PHARMA GMBH. 2018a. Fachinformation Temazep-CT 10 mg Kapseln (Temazepam) [Online]. Available:

- <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/9e77e6d0-344f-4486-a39e-e680e372995e.pdf> [Accessed 11.11.2022].
3. ABZ-PHARMA GMBH. 2018b. *Fachinformation Zolpidem-CT 5 mg Filmtabletten* [Online]. Available: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/c269e681-f39a-4736-a948-1c28dd774cd1.pdf> [Accessed 11.11.2022].
 4. ALATI, R., BETTS, K. S., WILLIAMS, G. M., NAJMAN, J. M. & HALL, W. D. 2014. Generational Increase in Young Women’s Drinking: A Prospective Analysis of Mother-Daughter Dyads. *JAMA Psychiatry*, 71, 952-957.
 5. ALIUD PHARMA® GMBH. 2018. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) ALIUD PHARMA® Nitrazepam AL 5/10* [Online]. Available: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/e2ecad4f-fc20-46e4-aa92-3381bb9e4819.pdf> [Accessed 11.11.2022].
 6. ALLGEMEINE ORTSKRANKENKASSE (AOK). 2019. *PfiFf-Themenblatt Nr. 2c - Nicht-medikamentöse Maßnahmen bei Schlafstörungen* [Online]. Available: https://aok-pfiff.de/uploads/documents/190507_Final_PfiFf-Themenblatt-Nr.2c_Schlafst%C3%B6rungen_Nicht-medikament%C3%B6se-Ma%C3%9Fnahmen.pdf [Accessed 11.11.2022].
 7. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 2013. *DSM-5 diagnostic classification. Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 10.
 8. ANOTHASINTAWEE, T., REUTRAKUL, S., VAN CAUTER, E. & THAKKINSTIAN, A. 2016. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 30, 11-24.
 9. BADURA, B., DUCKI, A., SCHRÖDER, H., KLOSE, J. & MEYER, M. 2019. *Fehlzeiten-Report 2019: Digitalisierung-gesundes Arbeiten ermöglichen*, Springer-Verlag.
 10. BAGLIONI, C., REGEN, W., TEGHEN, A., SPIEGELHALDER, K., FEIGE, B., NISSEN, C. & RIEMANN, D. 2014. Sleep changes in the disorder of insomnia: a meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev*, 18, 195-213.
 11. BAGLIONI, C., SPIEGELHALDER, K., NISSEN, C., HIRSCHER, V., FRASE, L., FEIGE, B., UNBEHAUN, T. & RIEMANN, D. 2013. Insomnische Störungen. *Somnologie-Schlafforschung und Schlafmedizin*, 17, 6-14.
 12. BARMER. 2022. *Gesundes Schlafen - Schlafhygiene: besser schlafen* [Online]. Available: <https://www.barmer.de/gesundheits-verstehen/schlafen/schlafhygiene-1056080> [Accessed 11.11.2022].
 13. BORBELY, A. A. & ACHERMANN, P. 1999. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms*, 14, 557-68.
 14. BOSS, C., GATFIELD, J., BROTSCHI, C., HEIDMANN, B., SIFFERLEN, T., VON RAUMER, M., SCHMIDT, G., WILLIAMS, J. T., TREIBER, A. & ROCH, C. 2020. The Quest for the Best Dual Orexin Receptor Antagonist (Daridorexant) for the Treatment of Insomnia Disorders. *ChemMedChem*, 15, 2286-2305.
 15. BUNDESGESUNDHEITSMINISTERIUM (BMG). 2022. *Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar 2022* [Online]. Available: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_2022_bf.pdf [Accessed 11.11.2022].

16. BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE (BFARM). 2022a. *DiGA-Verzeichnis - somnio* [Online]. Available: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/508> [Accessed 11.11.2022].
17. BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE (BFARM). 2022b. *Internationale Klassifikation der Krankheiten 11. Revision - ICD-11 für Mortalitäts- und Morbiditätsstatistiken* [Online]. Available: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/uebersetzung/_node.html [Accessed 11.11.2022].
18. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ (BMJ). 2022. *BAnz AT 03.11.2022 B3. Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Vom 11. Oktober 2022* [Online]. Available: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/dLh1lxKkg7XFqcIJkK/content/dLh1lxKkg7XFqcIJkK/BAnz%20AT%2003.11.2022%20B3.pdf?inline> [Accessed 11.11.2022].
19. CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH. 2020. *Fachinformation Rohypnol (Flunitrazepam) 1 mg Filmtabletten* [Online]. Available: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/ed5ee750-34eb-4a27-9f18-fb4eafc94280.pdf> [Accessed 11.11.2022].
20. DAUVILLIERS, Y., ZAMMIT, G., FIETZE, I., MAYLEBEN, D., SEBOEK KINTER, D., PAIN, S. & HEDNER, J. 2020. Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder. *Ann Neurol*, 87, 347-356.
21. DE LECEA, L., KILDUFF, T. S., PEYRON, C., GAO, X., FOYE, P. E., DANIELSON, P. E., FUKUHARA, C., BATTENBERG, E. L., GAUTVIK, V. T., BARTLETT, F. S., 2ND, FRANKEL, W. N., VAN DEN POL, A. N., BLOOM, F. E., GAUTVIK, K. M. & SUTCLIFFE, J. G. 1998. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95, 322-7.
22. DESTATIS, S. B. 2021. *Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen* [Online]. Available: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland.html> [Accessed 11.11.2022].
23. DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION (DIMDI). 2022a. *ICD-10-GM Version 2022 - Kapitel V Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99) - Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren (F50-F59)* [Online]. Available: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/block-f50-f59.htm> [Accessed 11.11.2022].
24. DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION (DIMDI). 2022b. *ICD-10-GM Version 2022 - Kapitel VI Krankheiten des Nervensystems (G00-G99) - Episodische und paroxysmale Krankheiten des Nervensystems (G40-G47)* [Online]. Available: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/block-g40-g47.htm> [Accessed 11.11.2022].
25. DIECK, A., MORIN, C. M. & BACKHAUS, J. 2018. A German version of the insomnia severity index. *Somnologie*, 22, 27-35.
26. ESTEVE PHARMACEUTICALS GMBH. 2021. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) ESTEVE Flurazepam real* [Online]. Available: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/c60f3b4a-5ea1-4a9a-bf08-630338ab8ad6.pdf> [Accessed 11.11.2022].

27. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2022. *EPAR - Fachinformation und Produktinformation; Quviviq, INN-daridorexant* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quviviq-epar-product-information_de.pdf [Accessed 11.11.2022].
28. EVIDERA 2022. Dual Orexin Receptor Antagonists Drug Class Safety Review Targeted Literature Review Report, EVG-30836-02.
29. FIETZE, I., LAHARNAR, N., KOELLNER, V. & PENZEL, T. 2021. The Different Faces of Insomnia. *Front Psychiatry*, 12, 683943.
30. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2021. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. Am-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-281.
31. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2022a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 32 (Daridorexant). Vom 11. Oktober 2022* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5656/2022-10-11_AM-RL-III_SN_Nr-32-Daridorexant.pdf [Accessed 11.11.2022].
32. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2022b. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Beurteilung der Arbeitsunfähigkeit und die Maßnahmen zur stufenweisen Wiedereingliederung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 7 SGB V (Arbeitsunfähigkeits-Richtlinie) in der Fassung vom 14. November 2013 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 27.01.2014 B4) in Kraft getreten am 28. Januar 2014 zuletzt geändert am 4. August 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 23.08.2022 B3) in Kraft getreten am 4. August 2022* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2922/AU-RL_2022-08-04_iK-2022-08-04.pdf [Accessed 11.11.2022].
33. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2022c. *Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-769/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2022-11-08.pdf [Accessed 11.11.2022].
34. GOTTESMANN, C. 2002. GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience*, 111, 231-9.
35. GROBE, T. G., STEINMANN, S. & GERR, J. 2019. BARMER Gesundheitsreport 2019: Schlafstörungen. *Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse*. Barmer.
36. HAJAK, G., MÜLLER, W. E., WITTCHEN, H. U., PITTRROW, D. & KIRCH, W. 2003. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction*, 98, 1371-8.
37. HANSON, S. M., MORLOCK, E. V., SATYSHUR, K. A. & CZAJKOWSKI, C. 2008. Structural Requirements for Eszopiclone and Zolpidem Binding to the γ -Aminobutyric Acid Type-A (GABAA) Receptor Are Different. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51, 7243-7252.
38. HEALTH ABC. 2005. *DIGIT SYMBOL SUBSTITUTION TEST* [Online]. Available: https://healthabc.nia.nih.gov/sites/default/files/dsst_0.pdf [Accessed 04.11.2022].
39. HEIDBREder, A., KUNZ, D., YOUNG, P., BENES, H., CHALET, F., VAILLANT, C., KASKEL, P., FIETZE, I. & SCHÖBEL, C. 2022. Real-world data on persons self-

- reporting an insomnia diagnosis by a physician in Germany: Results of a pre-planned subgroup analysis of the EU National Health and Wellness Survey (NHWS)
40. HENNIG ARZNEIMITTEL GMBH & CO KG. 2021. *Fachinformation Lunivia®* [Online]. Available: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/e09d28c2-fe93-41bf-a0a8-20fcf562f784.pdf> [Accessed 11.11.2022].
 41. HOFFMANN, F. 2013. Benefits and risks of benzodiazepines and Z-drugs: comparison of perceptions of GPs and community pharmacists in Germany. *Ger Med Sci*, 11, Doc10.
 42. HUDGENS, S., PHILLIPS-BEYER, A., NEWTON, L., SEBOEK KINTER, D. & BENES, H. 2021. Development and Validation of the Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ). *Patient*, 14, 249-268.
 43. IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2020a. ID-078A301:Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, polysomnography study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult and elderly subjects with insomnia disorder.
 44. IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2020b. IDSIQ EVIDENCE DOSSIER. THE INSOMNIA DAYTIME SYMPTOMS AND IMPACTS QUESTIONNAIRE. Document Number: D-20.104. 11 December 2020.
 45. IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2021. DARIDOREXANT (ACT-541468) SLEEP DIARY EVIDENCE DOSSIER. Indication: Treatment of Insomnia. Document Number: D-21.017.
 46. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). 2021. *Schlafprobleme und Schlafstörungen (Insomnie)* [Online]. IQWiG. Available: <https://www.gesundheitsinformation.de/schlafprobleme-und-schlafstoerungen-insomnie.html> [Accessed 04.11.2022].
 47. JOHNSON, C. F., FREI, C., DOWNES, N., MCTAGGART, S. A. & AKRAM, G. 2016. Benzodiazepine and z-hypnotic prescribing for older people in primary care: a cross-sectional population-based study. *Br J Gen Pract*, 66, e410-5.
 48. KUNZ, D., BENES, H., GARCÍA-BORREGUERO, D., DAUVILLIERS, Y., PLAZZI, G., SASSI-SAYADI, M., RAUSCH, M., COLOMA, P., SEBOEK-KINTER, D. & THEIN, S. 2022. Long-term safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder. Idorsia Pharmaceuticals.
 49. KYLE, S. D., MORGAN, K. & ESPIE, C. A. 2010. Insomnia and health-related quality of life. *Sleep Med Rev*, 14, 69-82.
 50. LAUGSAND, L. E., VATTEN, L. J., PLATOU, C. & JANSZKY, I. 2011. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study. *Circulation*, 124, 2073-81.
 51. LI, M., ZHANG, X. W., HOU, W. S. & TANG, Z. Y. 2014. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol*, 176, 1044-7.
 52. LÜBBEN, B., BOUS, Y. & DOGAN, C. 2022. *Schlaffragebogen* [Online]. Available: <https://www.ohrenaerzte.de/kontakt.html> [Accessed 04.11.2022].
 53. MARSCHALL, J., HILDEBRANDT, S., SYDOW, H., NOLTING, H.-D., BURGART, E. & WOKÖCK, T. 2017. DAK-Gesundheitsreport 2017. *Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung*. medhochzwei-Verlag: Andreas Storm, DAK-Gesundheit.
 54. MARX, C. 2016. *Nichtorganische Schlafstörungen*, Springer.

55. MAYER, G., RODENBECK, A., GEISLER, P. & SCHULZ, H. 2015. Internationale Klassifikation der Schlafstörungen: Übersicht über die Änderungen in der ICSID-3. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*, 19, 116-125.
56. MIGNOT, D. M., D.; FIETZE, I.; LEGER, D.; ZAMMIT, G.; BASSETTI, C.; PAIN, S.; KINTER, D. S.; ROTH, T. 2022. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet - Neurology*, 21, 125-139.
57. MILLER, C. B., ESPIE, C. A., EPSTEIN, D. R., FRIEDMAN, L., MORIN, C. M., PIGEON, W. R., SPIELMAN, A. J. & KYLE, S. D. 2014. The evidence base of sleep restriction therapy for treating insomnia disorder. *Sleep Med Rev*, 18, 415-24.
58. MITCHELL, M. D., GEHRMAN, P., PERLIS, M. & UMSCHIED, C. A. 2012. Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review. *BMC Fam Pract*, 13, 40.
59. MORGENTHALER, T. I., KAPEN, S., LEE-CHIONG, T., ALESSI, C., BOEHLECKE, B., BROWN, T., COLEMAN, J., FRIEDMAN, L., KAPUR, V., OWENS, J., PANCER, J., SWICK, T., STANDARDS OF PRACTICE, C. & AMERICAN ACADEMY OF SLEEP, M. 2006. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep*, 29, 1031-5.
60. MORIN, C. M. 2011. *Insomnia Severity Index* [Online]. Available: https://www.ons.org/sites/default/files/InsomniaSeverityIndex_ISI.pdf [Accessed 11.11.2022].
61. MORIN, C. M., BELLEVILLE, G., BELANGER, L. & IVERS, H. 2011. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*, 34, 601-8.
62. PENZEL, T., PETER, J. H., PETER, H., BECKER, H. F., FIETZE, I., FISCHER, J., MAYER, G., PODSZUS, T., RASCHKE, F., RIEMANN, D. S., THORSTEN & SITTER, H. 2005. Themenheft 27 - Schlafstörungen". *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Robert Koch Institut.
63. PFIZER PHARMA GMBH. 2021. *Fachinformation Pfizer - Halcion®(Triazolam)* [Online]. Available: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/ffc09fb3-1ac1-470d-8be7-168b61d82568.pdf> [Accessed 11.11.2022].
64. RIEMANN, D., BAUM, E., COHRS, S., CRÖNLEIN, T., HAJAK, G., HERTENSTEIN, E., KLOSE, P., LANGHORST, J., MAYER, G., NISSEN, C., POLLMÄCHER, T., RABSTEIN, S., SCHLARB, A., SITTER, H., WEEß, H.-G., WETTER, T. & SPIEGELHALDER, K. 2017. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016. 21, 2-44.
65. RIEMANN, D. & PERLIS, M. L. 2009. The treatments of chronic insomnia: a review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies. *Sleep Med Rev*, 13, 205-14.
66. RIEMANN, D., SPIEGELHALDER, K., FEIGE, B., VODERHOLZER, U., BERGER, M., PERLIS, M. & NISSEN, C. 2010. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev*, 14, 19-31.
67. RIEMANN, D., SPIEGELHALDER, K., NISSEN, C., HIRSCHER, V., BAGLIONI, C. & FEIGE, B. 2012. REM sleep instability--a new pathway for insomnia? *Pharmacopsychiatry*, 45, 167-76.

68. RIEMANN, D. & VODERHOLZER, U. 2003. Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *Journal of affective disorders*, 76, 255-259.
69. ROCH, C., BERGAMINI, G., STEINER, M. A. & CLOZEL, M. 2021. Nonclinical pharmacology of daridorexant: a new dual orexin receptor antagonist for the treatment of insomnia. *Psychopharmacology (Berl)*, 238, 2693-2708.
70. SABIA, S., DUGRAVOT, A., LEGER, D., BEN HASSEN, C., KIVIMAKI, M. & SINGH-MANOUX, A. 2022. Association of sleep duration at age 50, 60, and 70 years with risk of multimorbidity in the UK: 25-year follow-up of the Whitehall II cohort study. *PLoS Med*, 19, e1004109.
71. SAPER, C. B., SCAMMELL, T. E. & LU, J. 2005. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437, 1257-63.
72. SATEIA, M. J. 2014. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, 146, 1387-1394.
73. SCAMMELL, T. E., ARRIGONI, E. & LIPTON, J. O. 2017. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron*, 93, 747-765.
74. SCHLACK, R., HAPKE, U., MASKE, U., BUSCH, M. & COHRS, S. 2013. Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56, 740-8.
75. SILBER, M. H. 2005. Clinical practice. Chronic insomnia. *N Engl J Med*, 353, 803-10.
76. SPIEGELHALDER, K. 2021. *Bundesweites Projekt zur Behandlung von Schlafstörungen sucht Teilnehmer*innen* [Online]. Universitätsklinikum Freiburg. Available: <https://www.uniklinik-freiburg.de/presse/pressemitteilungen/detailansicht/2444-bundesweites-projekt-zur-behandlung-von-schlafstoerungen-sucht-teilnehmerinnen.html> [Accessed 11.11.2022].
77. SPIEGELHALDER, K. & RIEMANN, D. 2020. Psychophysiologische Insomnie. *Enzyklopädie der Schlafmedizin*.
78. SPIELMAN, A. J., CARUSO, L. S. & GLOVINSKY, P. B. 1987. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am*, 10, 541-53.
79. STRANKS, E. K. & CROWE, S. F. 2014. The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 36, 691-700.
80. TECHNIKER KRANKENKASSE (TK). 2017. *Schlaf gut, Deutschland - TK-Schlafstudie 2017* [Online]. Available: <https://www.tk.de/resource/blob/2033604/118707bfcd95b0b1ccdaf06b30226ea/schlaf-gut-deutschland-data.pdf> [Accessed 11.11.2022].
81. WEIH, M. 2016. *Medikamentenabhängigkeit: Entstehungsbedingungen – Klinik – Therapie* [Online]. Available: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0042-104457> [Accessed 11.11.2022].
82. YOUNG, P. 2022. Hypnogramme Insomnie.
83. ZENTRALINSTITUT FÜR DIE KASSENÄRZTLICHE VERSORGUNG IN DEUTSCHLAND (ZI). 2022a. *SOMNIO (Juni 2022)* [Online]. Available: <https://www.kvapp radar.de/appdetails/somnio> [Accessed 11.11.2022].

84. ZENTRALINSTITUT FÜR DIE KASSENÄRZTLICHE VERSORGUNG IN DEUTSCHLAND (ZI). 2022b. *SOMNIO* (November 2022) [Online]. Available: <https://www.kvappradar.de/appdetails/somnio> [Accessed 11.11.2022].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-27 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-20 bis 3-27 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daridorexant ¹	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)	Kontinuierliche, tägliche Gabe	1	28 Tage
zVT				
Fragestellung 1: Benzodiazepine oder Z-Substanzen, gefolgt von Best Supportive Care				
Zolpidem ²	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen.	Kontinuierliche, tägliche Gabe	1	28 Tage ³
Zopiclon ²	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen.	Kontinuierliche, tägliche Gabe	1	28 Tage ³
Eszopiclon ²	Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen, üblicherweise als Kurzzeitbehandlung.	Kontinuierliche, tägliche Gabe	1	28 Tage ³
Flunitrazepam ²	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.	Kontinuierliche, tägliche Gabe	1	28 Tage ³
Flurazepam ²	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen	Kontinuierliche, tägliche Gabe	1	28 Tage ³
Temazepam ²	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen.	tägliche Gabe	1	28 Tage ³
Nitrazepam ²	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.	Kontinuierliche, tägliche Gabe	1	28 Tage ³
Triazolam ²	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.	tägliche Gabe	1	14 Tage ⁴

KVT-I (Einzeltherapie; ggf. Fortführung der Behandlung)	Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien soll bei Erwachsenen jedes Lebensalters als erste Behandlungsoption für Schlafstörungen durchgeführt werden	Wöchentlich	1 Behandlung entspricht 6 Anwendungen (Sitzungen)	6 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	Wöchentlich	1 Behandlung entspricht 6 Anwendungen (Sitzungen)	6 Tage
somnio (DiGA; digitale KVT-I; ggf. Fortführung der Behandlung)	Behandlung von Ein- und Durchschlafstörunge n (F51.0 Nichtorganische Insomnie) bei Erwachsenen.	Kontinuierliche, tägliche Anwendung	1	90 Tage
Fragestellung 2: Optimierte Versorgung				
KVT-I (Einzeltherapie)	Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien soll bei Erwachsenen jedes Lebensalters als erste Behandlungsoption für Schlafstörungen durchgeführt werden	Wöchentlich	1 Behandlung entspricht 6 Anwendungen (Sitzungen)	6 Tage
KVT-I (Gruppentherapie)	Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien soll bei Erwachsenen jedes Lebensalters als erste Behandlungsoption für Schlafstörungen durchgeführt werden	Wöchentlich	1 Behandlung entspricht 6 Anwendungen (Sitzungen)	6 Tage

somnio (DiGA; digitale KVT-I)	Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen (F51.0 Nichtorganische Insomnie) bei Erwachsenen.	Kontinuierliche, tägliche Anwendung	1	90 Tage
<p>¹ Anwendungsgebiet: QUVIVIQ® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.</p> <p>² Entsprechend der Fachinformation der markierten Vergleichstherapien sollte die Einnahmedauer so kurz wie möglich sein, weshalb von einer minimalen Einnahmedauer von 1 Tag auszugehen ist.</p> <p>³ Die Behandlungsdauer mit dem Arzneimittel sollte inklusive der Absetzphase 4 Wochen nicht überschreiten.</p> <p>⁴ Die Behandlungsdauer einschließlich der Absetzphase ist in der Fachinformation nicht beschrieben, weshalb von einer max. Anwendungsdauer von 14 Tagen auszugehen ist.</p> <p>DiGA: Digitale Gesundheitsanwendung</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Daridorexant

Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird Daridorexant mit einer täglichen Dosierung von 50 mg eingenommen (European Medicines Agency (EMA), 2022). Dies entspricht einer Filmtablette mit jeweils 50 mg Wirkstoff. Daridorexant wird einmal täglich vor dem Schlafengehen oral eingenommen. Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung sollte innerhalb von drei 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie - Fragestellung A1: Benzodiazepine oder Z-Substanzen, ggfs. gefolgt von Best Supportive Care

Zolpidem

Entsprechend den Angaben der Fachinformation von Zolpidem sollte die Einnahmedauer so kurz wie möglich sein und einschließlich der Absetzphase 4 Wochen nicht überschreiten. Dementsprechend wird in der Berechnung der Jahrestherapiekosten von einer Anwendungsdauer von 28 Tagen ausgegangen. Zolpidem sollte als Einmalgabe in der

niedrigsten wirksamen Dosis verabreicht werden. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 10 mg und darf nicht überschritten werden. Eine Tablette Zolpidem beinhaltet die Tagesdosis (10 mg). Die Filmtablette wird abends direkt vor dem Schlafengehen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit (Wasser) eingenommen (AbZ-Pharma GmbH, 2018b).

Zopiclon

Entsprechend der Fachinformation von Zopiclon sollte die Einnahmedauer so kurz wie möglich sein und einschließlich der Absetzphase 4 Wochen nicht überschreiten. Dementsprechend wird in der Berechnung der Jahrestherapiekosten von einer Anwendungsdauer von 28 Tagen ausgegangen. Zopiclon sollte als Einmalgabe in der niedrigsten wirksamen Dosis verabreicht werden. Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene beträgt 7,5 mg Zopiclon. Diese Dosis sollte nicht überschritten werden. Die Tagesdosis von 7,5 mg Wirkstoff ist gleichwohl auch die Dosis einer Tablette Zopiclon. Die Filmtablette wird abends direkt vor dem Schlafengehen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit (Wasser) eingenommen (1A Pharma GmbH, 2021).

Eszopiclon

Entsprechend der Fachinformation von Eszopiclon sollte die Einnahmedauer so kurz wie möglich sein und einschließlich der Absetzphase 4 Wochen nicht überschreiten. Dementsprechend wird in der Berechnung der Jahrestherapiekosten von einer Anwendungsdauer von 28 Tagen ausgegangen. Zopiclon sollte als Einmalgabe in der niedrigsten wirksamen Dosis verabreicht werden. Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene beträgt bis zu 2 mg Eszopiclon. Diese Dosis sollte nicht überschritten werden. Die Tagesdosis von 2 mg Wirkstoff ist gleichwohl auch die Dosis einer Tablette Zopiclon. Die Filmtablette wird abends direkt vor dem Schlafengehen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit (Wasser) eingenommen (HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co KG, 2021).

Flunitrazepam

Entsprechend der Fachinformation von Flunitrazepam sollte die Behandlung so kurz wie möglich sein und einschließlich der Absetzphase 4 Wochen nicht überschreiten. Dementsprechend wird in der Berechnung der Jahrestherapiekosten von einer Anwendungsdauer von 28 Tagen ausgegangen. Flunitrazepam sollte als Einmalgabe in der niedrigsten wirksamen Dosis verabreicht werden. Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene beträgt bis zu 1 mg Flunitrazepam, die Dosis, die eine Tablette mit dem Wirkstoff beinhaltet. Die Dosis von maximal 2 mg sollte nicht überschritten werden. Die Filmtablette ist unmittelbar vor dem Schlafengehen unzerkaut mit Flüssigkeit einzunehmen (CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, 2020).

Flurazepam

Entsprechend der Fachinformation von Flurazepam sollte die Einnahmedauer so kurz wie möglich sein und einschließlich der Absetzphase 4 Wochen nicht überschreiten.

Dementsprechend wird in der Berechnung der Jahrestherapiekosten von einer Anwendungsdauer von 28 Tagen ausgegangen. Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene beträgt 13,71 mg Flurazepam, bei unzureichender Wirkung kann die Dosis auf bis zu 27,42 mg gesteigert werden. Die Tagesdosis von 13,71 mg Wirkstoff beträgt ½ Tabletten. Eine Tablette beinhaltet 27,42 mg Flurazepam. Flurazepam real wird abends direkt vor dem Schlafengehen mit etwas Flüssigkeit eingenommen (Esteve Pharmaceuticals GmbH, 2021).

Temazepam

Entsprechend der Fachinformation von Temazepam sollte die Einnahmedauer so kurz wie möglich sein und einschließlich der Absetzphase 4 Wochen nicht überschreiten. Dementsprechend wird in der Berechnung der Jahrestherapiekosten von einer Anwendungsdauer von 28 Tagen ausgegangen. Die empfohlene Tagesdosis Temazepam beträgt bis zu 20 mg gleichwohl der Dosis einer Tablette des Wirkstoffs. In Ausnahmefällen kann die Tageshöchstdosis auf bis zu 40 mg gesteigert werden. Temazepam wird abends ca. 30 min. vor dem Schlafengehen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen (AbZ-Pharma GmbH, 2018a).

Triazolam

Entsprechend der Fachinformation von Triazolam sollte die Einnahmedauer so kurz wie möglich sein und 14 Tagen nicht überschreiten. Die Behandlungsdauer einschließlich der Absetzphase ist in der Fachinformation nicht beschrieben, weshalb in der Berechnung der Jahrestherapiekosten von einer Anwendungsdauer von 14 Tagen ausgegangen wird. Die empfohlene Tagesdosis beträgt für Erwachsene bis zu 0,25 mg, die wegen inakzeptablen Zentralnervensystems-Nebenwirkungen nicht überschritten werden sollte. Triazolam sollte unmittelbar vor dem Zubettgehen mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden (PFIZER PHARMA GmbH, 2021).

Nitrazepam

Entsprechend der Fachinformation von Nitrazepam sollte die Einnahmedauer so kurz wie möglich sein und einschließlich der Absetzphase 4 Wochen nicht überschreiten. Dementsprechend wird in der Berechnung der Jahrestherapiekosten von einer Anwendungsdauer von 28 Tagen ausgegangen. Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene beträgt bis zu 5 mg Nitrazepam und stellt die Einnahme von einer Tablette dar. Eine max. Dosis von 10 mg sollte nicht überschritten werden. Nitrazepam wird abends direkt vor dem Schlafengehen mit etwas Flüssigkeit eingenommen (ALIUD PHARMA® GmbH, 2018).

KVT-I (Einzelsitzungen; Gruppensitzungen; Fortführung der Behandlung)

Die kognitive Verhaltenstherapie ist laut der S3-Leitlinie der AWMF von Riemann et al. (2017) die erste Wahl zur Behandlung der Insomnischen Störung. In dieser Leitlinie wird die Behandlungsdauer mit 6 Sitzungen über einen Zeitraum von 6 Wochen beschrieben. Eine KVT-

I kann nur einmal pro Jahr verordnet werden (Gemeinsame Schiedsstelle nach §134 Absatz 3 SGB V, 2021). Doch kann laut NiS (2021-B-281) eine begonnene KVT-I unter der medikamentösen Behandlung weitergeführt werden und ist somit als Teil von BSC nach einer Behandlung mit Benzodiazepinen oder Z-Substanzen anzusehen (Gemeinsame Schiedsstelle nach §134 Absatz 3 SGB V, 2021).

somnio (digitale KVT-I; Fortführung der Behandlung)

Laut der Gebrauchsanweisung von somnio sollten Betroffene die App über mindestens 8 Wochen verwenden. Außerdem wird empfohlen, täglich morgens und abends das Schlafprotokoll auszufüllen, und 2-3 Mal pro Woche an den insgesamt 11 Trainingsmodulen zu arbeiten (mementor DE GmbH, 2021). Eine Folgeverordnung ist möglich und wurde bisher von ca. 4 % der Betroffenen wahrgenommen (GKV-Spitzenverband, 2021). Laut NiS (2021-B-281) kann eine begonnene KVT-I unter der medikamentösen Behandlung weitergeführt werden und ist somit als Teil von BSC nach einer Behandlung mit Benzodiazepinen oder Z-Substanzen zu sehen (Gemeinsame Schiedsstelle nach §134 Absatz 3 SGB V, 2021).

Zweckmäßige Vergleichstherapie - Fragestellung A2: Optimierte Versorgung

KVT-I (Einzelsitzungen; Gruppensitzungen; als Teil einer Optimierten Versorgung)

Die kognitive Verhaltenstherapie ist laut der S3-Leitlinie der AWMF von Riemann et al. (2017) die erste Wahl zur Behandlung der Insomnischen Störung. In dieser Leitlinie wird die Behandlungsdauer mit 6 Sitzungen über einen Zeitraum von 6 Wochen beschrieben. Eine KVT-I kann nur einmal pro Jahr verordnet werden (Gemeinsame Schiedsstelle nach §134 Absatz 3 SGB V, 2021). Die KVT-I kommt gemäß NiS (2021-B-281) nicht für alle Betroffene in Frage und steht nicht flächendeckend im hinreichenden Maße im klinischen Alltag zur Verfügung, weswegen sie nicht als alleinige zVT benannt worden ist (Gemeinsame Schiedsstelle nach §134 Absatz 3 SGB V, 2021). Es ist von einem Versorgungsanteil von 9 % bis 10,9 % auszugehen (Grobe et al., 2019).

somnio (digitale KVT-I; als Teil einer Optimierten Versorgung)

Laut der Gebrauchsanweisung von somnio sollten Betroffene die App über mindestens 8 Wochen verwenden. Außerdem wird empfohlen, täglich morgens und abends das Schlafprotokoll auszufüllen, und 2-3 Mal pro Woche an den insgesamt 11 Trainingsmodulen zu arbeiten (mementor DE GmbH, 2021). Eine Folgeverordnung ist möglich und wurde bisher von ca. 4 % der Betroffenen wahrgenommen (GKV-Spitzenverband, 2021). Die KVT-I kommt gemäß NiS (2021-B-281) nicht für alle Betroffene in Frage, weswegen sie nicht als alleinige zVT benannt worden ist. Es ist von einem Versorgungsanteil bei jährlich 5.000 Betroffenen mit F51.0 auszugehen (GKV-Spitzenverband, 2021).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese

Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-20). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	der (zu Population Patientengruppe	der bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daridorexant ¹	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)		Kontinuierliche, tägliche Gabe	28 Tage
zVT				
Fragestellung 1: Benzodiazepine oder Z-Substanzen, gefolgt von Best Supportive Care				
Zolpidem ²	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen.		Kontinuierliche, tägliche Gabe	28 Tage ³
Zopiclon ²	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen.		Kontinuierliche, tägliche Gabe	28 Tage ³
Eszopiclon ²	Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen, üblicherweise als Kurzzeitbehandlung.		Kontinuierliche, tägliche Gabe	28 Tage ³
Flunitrazepam ²	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.		Kontinuierliche, tägliche Gabe	28 Tage ³
Flurazepam ²	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen		Kontinuierliche, tägliche Gabe	28 Tage ³
Temazepam ²	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen.		tägliche Gabe	28 Tage ³
Triazolam ²	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.		tägliche Gabe	14 Tage ⁴

Nitrazepam ²	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.	Kontinuierliche, tägliche Gabe	28 Tage ³
KVT-I (Einzeltherapie; ggf. Fortführung der Behandlung)	Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien soll bei Erwachsenen jedes Lebensalters als erste Behandlungsoption für Schlafstörungen durchgeführt werden	Wöchentlich	6 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	Wöchentlich	6 Tage
somnio (DiGA; digitale KVT-I; ggf. Fortführung der Behandlung)	Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen (F51.0 Nichtorganische Insomnie) bei Erwachsenen.	Kontinuierliche, tägliche Anwendung	90 Tage
Fragestellung 2: Optimierte Versorgung			
KVT-I (Einzeltherapie)	Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien soll bei Erwachsenen jedes Lebensalters als erste Behandlungsoption für Schlafstörungen durchgeführt werden	Wöchentlich	6 Tage
KVT-I (Gruppentherapie)	Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien soll bei Erwachsenen jedes Lebensalters als erste Behandlungsoption für Schlafstörungen durchgeführt werden	Wöchentlich	6 Tage

somnio (DiGA; digitale KVT-I)	Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen (F51.0 Nichtorganische Insomnie) bei Erwachsenen.	Kontinuierliche, tägliche Anwendung	90 Tage
<p>¹ Anwendungsgebiet: QUVIVIQ® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.</p> <p>² Entsprechend der Fachinformation der markierten Vergleichstherapien sollte die Einnahmedauer so kurz wie möglich sein, weshalb von einer minimalen Einnahmedauer von 1 Tag auszugehen ist.</p> <p>³ Die Behandlungsdauer mit dem Arzneimittel sollte inklusive der Absetzphase 4 Wochen nicht überschreiten.</p> <p>⁴ Die Behandlungsdauer einschließlich der Absetzphase ist in der Fachinformation nicht beschrieben, weshalb von einer max. Anwendungsdauer von 14 Tagen auszugehen ist.</p> <p>DiGA: Digitale Gesundheitsanwendung</p>			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daridorexant ¹	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)	28 Tage	50 mg	1.400 mg (DDD ⁵ = 50 mg, oral)
zVT				
Fragestellung 1: Benzodiazepine oder Z-Substanzen, gefolgt von Best Supportive Care				
Zolpidem ²	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen.	28 Tage ³	10 mg	280 mg (DDD = 10 mg, oral)
Zopiclon ²	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen.	28 Tage ³	7,5 mg	210 mg (DDD = 7,5 mg, oral)
Eszopiclon ²	Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen, üblicherweise als Kurzzeitbehandlung	28 Tage ³	2 mg	56 mg (DDD = 2 mg, oral)
Flunitrazepam ²	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.	28 Tage ³	1 mg	28 mg (DDD = 1 mg, oral)
Flurazepam ²	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen	28 Tage ³	13,71 mg	383,88 mg (DDD = 13,71 mg, oral)

Temazepam ²	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen.	28 Tage ³	20 mg	560 mg (DDD = 20 mg, oral)
Triazolam ²	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.	14 Tage ⁴	0,25 mg	3,5 mg (DDD = 0,25 mg, oral)
Nitrazepam ²	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.	28 Tage ³	5 mg	140 mg (DDD = 5 mg, oral)
KVT-I (Einzeltherapie; ggf. Fortführung der Behandlung)	Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien soll bei Erwachsenen jedes Lebensalters als erste Behandlungsoption für Schlafstörungen durchgeführt werden	6 Tage	-	6 Anwendungen (Sitzungen)
KVT-I (Gruppentherapie; ggf. Fortführung der Behandlung)	Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien soll bei Erwachsenen jedes Lebensalters als erste Behandlungsoption für Schlafstörungen durchgeführt werden	6 Tage	-	6 Anwendungen (Sitzungen)
somnio (DiGA; digitale KVT-I; ggf. Fortführung der Behandlung)	Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen (F51.0 Nichtorganische Insomnie) bei Erwachsenen.	90 Tage	Eine Anwendung	Eine Anwendung (Eine Verordnung)
Fragestellung 2: Optimierte Versorgung				

KVT-I (Einzeltherapie)	Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien soll bei Erwachsenen jedes Lebensalters als erste Behandlungsoption für Schlafstörungen durchgeführt werden	6 Tage	-	6 Anwendungen (Sitzungen)
KVT-I (Gruppentherapie)	Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien soll bei Erwachsenen jedes Lebensalters als erste Behandlungsoption für Schlafstörungen durchgeführt werden	6 Tage	-	6 Anwendungen (Sitzungen)
somnio (DiGA; digitale KVT-I)	Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen (F51.0 Nichtorganische Insomnie) bei Erwachsenen.	90 Tage	Eine Anwendung	Eine Anwendung (Eine Verordnung)
<p>¹ Anwendungsgebiet: QUVIVIQ® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.</p> <p>² Entsprechend der Fachinformation der markierten Vergleichstherapien sollte die Einnahmedauer so kurz wie möglich sein, weshalb von einer minimalen Einnahmedauer von 1 Tag auszugehen ist.</p> <p>³ Die Behandlungsdauer mit dem Arzneimittel sollte inklusive der Absetzphase 4 Wochen nicht überschreiten.</p> <p>⁴ Die Behandlungsdauer einschließlich der Absetzphase ist in der Fachinformation nicht beschrieben, weshalb von einer max. Anwendungsdauer von 14 Tagen auszugehen ist.</p> <p>⁵ Reguläre Dosierung gemäß Fachinformation (DDD noch nicht definiert)</p> <p>DDD: Definierte Tagesdosis (engl. <i>Defined Daily Dose</i>); DiGA: Digitale Gesundheitsanwendung</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel

Daridorexant

Die reguläre Tagesdosis für Daridorexant beträgt bei Erwachsenen 50 mg. Bei einer Gabe von 28 Tagen entspricht dies einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.400 mg pro behandelter Person (European Medicines Agency (EMA), 2022).

Zweckmäßige Vergleichstherapie - Fragestellung A1: Benzodiazepine oder Z-Substanzen, ggf. gefolgt von Best Supportive Care

Zolpidem

Die amtliche DDD für Zolpidem (ATC-Code N05CF02) beträgt bei Erwachsenen 10 mg. Bei einer Gabe von 28 Tagen entspricht dies einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 280 mg pro behandelter Person (AbZ-Pharma GmbH, 2018b).

Zopiclon

Die amtliche DDD für Zopiclon (ATC-Code N05CF01) beträgt bei Erwachsenen 7,5 mg. Bei einer Gabe von 28 Tagen entspricht dies einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 210 mg pro behandelter Person (1A Pharma GmbH, 2021).

Eszopiclon

Die amtliche DDD für Eszopiclon (ATC-Code N05CF04) beträgt bei Erwachsenen 2 mg. Bei einer Gabe von 28 Tagen entspricht dies einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 56 mg pro behandelter Person (HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co KG, 2021).

Flunitrazepam

Die amtliche DDD für Flunitrazepam (ATC-Code N05CD03) beträgt bei Erwachsenen 1 mg. Bei einer Gabe von 28 Tagen entspricht dies einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 28 mg pro behandelter Person (CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, 2020).

Flurazepam

Die amtliche DDD für Flurazepam (ATC-Code N05CD01) beträgt bei Erwachsenen 13,71 mg. Bei einer Gabe von 28 Tagen entspricht dies einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 383,88 mg pro behandelter Person (Esteve Pharmaceuticals GmbH, 2021).

Temazepam

Die amtliche DDD für Temazepam (ATC-Code N05CD07) beträgt bei Erwachsenen 20 mg. Bei einer Gabe von 28 Tagen entspricht dies einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 560 mg pro behandelter Person (AbZ-Pharma GmbH, 2018a).

Triazolam

Entsprechend der Fachinformation von Triazolam (ATC-Code N05CD05) sollte die Einnahmedauer so kurz wie möglich sein und 14 Tagen nicht überschreiten. Die empfohlene Tagesdosis beträgt für Erwachsene 0,25 mg. Bei einer Gabe von 28 Tagen entspricht dies einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 3,5 mg pro behandelter Person (PFIZER PHARMA GmbH, 2021).

Nitrazepam

Die amtliche DDD für Nitrazepam (ATC-Code N05CD02) beträgt bei Erwachsenen 5 mg. Bei einer Gabe von 28 Tagen entspricht dies einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 140 mg pro behandelter Person (ALIUD PHARMA® GmbH, 2018).

KVT-I (Einzelsitzungen; Gruppensitzungen; Fortführung der Behandlung)

In der S3-Leitlinie der AWMF von Riemann et al. (2017) wird die Behandlungsdauer mit 6 Sitzungen über einen Zeitraum von 6 Wochen beschrieben. Eine KVT-I kann nur einmal pro Jahr verordnet werden (Gemeinsame Schiedsstelle nach §134 Absatz 3 SGB V, 2021).

somnio (digitale KVT-I; Fortführung der Behandlung)

Laut der Gebrauchsanweisung von somnio sollten Betroffene die App über mindestens 8 Wochen verwenden. Die Verschreibung erfolgt über 90 Tage (mementor DE GmbH, 2021). Eine Folgeverordnung ist möglich und wurde bisher von ca. 4 % der behandelten Personen wahrgenommen (GKV-Spitzenverband, 2021).

Zweckmäßige Vergleichstherapie - Fragestellung A2: Optimierte Versorgung**KVT-I (Einzelsitzungen; Gruppensitzungen; als Teil einer optimierten Versorgung).**

In der S3-Leitlinie der AWMF von Riemann et al. (2017) wird die Behandlungsdauer mit 6 Sitzungen über einen Zeitraum von 6 Wochen beschrieben. Eine KVT-I kann nur einmal pro Jahr verordnet werden (Gemeinsame Schiedsstelle nach §134 Absatz 3 SGB V, 2021).

somnio (digitale KVT-I; als Teil einer optimierten nicht-medikamentösen Versorgung nach Maßgabe einer ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit)

Laut der Gebrauchsanweisung von somnio sollten Betroffene die App über mindestens 8 Wochen verwenden. Die Verschreibung erfolgt über 90 Tage (mementor DE GmbH, 2021). Eine Folgeverordnung ist möglich und wurde bisher von ca. 4 % der behandelten Personen wahrgenommen (GKV-Spitzenverband, 2021).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nicht-medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Daridorexant	159,21 € AVP 20 Tabletten mit 50 mg (N2)	149,25 € (1,77 € ^b ; 8,19 € ^c)
	159,21 € AVP 20 Tabletten mit 25 mg (N2) ⁴	
zVT		
Fragestellung 1: Benzodiazepine oder Z-Substanzen, ggfs. gefolgt von Best Supportive Care		
Zolpidem	ZOLPIDEM AbZ 12,97 € AVP 10 Tabletten mit 10 mg (13,53 €; Festbetrag: Stufe II ¹)	11,20 € (1,77 € ^b)
	ZOLPIDEM PUREN 14,51 € AVP 20 Tabletten mit 10 mg (15,40 €; Festbetrag: Stufe II ¹)	

Zopiclon	ZOPICLON AbZ 13,45 € AVP 10 Tabletten mit 7,5 mg (13,53 € (Festbetrag: Stufe II ¹))	11,68 € (1,77 € ^b)
	ZOPICLON AbZ 15,30 € AVP 20 Tabletten mit 7,5 mg (15,40 €; Festbetrag: Stufe II ¹)	13,53 € (1,77 € ^b)
Eszopiclon	LUNIVIA 17,24 € (Festbetrag: Stufe II ¹) 30 Tabletten mit 2 mg (23,74 € AVP)	15,47 € (1,77 € ^b)
Flunitrazepam	ROHYPNOL 14,48 € (Festbetrag: Stufe II ²) 20 Tabletten mit 1 mg (22,03 € AVP)	12,71 € (1,77 € ^b)
Flurazepam	FLURAZEPAM real 14,47 € AVP 20 Tabletten mit 27,42 mg (14,48 € Festbetrag: Stufe II ²)	12,70 € (1,77 € ^b)
Temazepam	TEMAZEP-CT 14,15 € AVP 20 Kapseln mit 20 mg (14,48 € Festbetrag: Stufe II ²)	12,38 € (1,77 € ^b)
Triazolam	HALCION 14,48 € (Festbetrag: Stufe II ²) 20 Tabletten mit 0,25 mg (14,76 € AVP)	12,71 € (1,77 € ^b)
Nitrazepam	NITRAZEPAM AL 12,10 € AVP 10 Tabletten mit 5 mg (12,51 € Festbetrag: Stufe I ³)	10,33 € (1,77 € ^b)
	NITRAZEPAM AL 12,57 € AVP 20 Tabletten mit 5 mg (12,99 € Festbetrag: Stufe I ³)	10,80 € (1,77 € ^b)
KVT-I (Einzeltherapie; ggf. Fortführung der Behandlung)	Kosten pro Sitzung: 100,55 €	100,55 € x 6 = 603,30 €
KVT-I (Gruppentherapie; ggf. Fortführung der Behandlung)	Kosten pro Sitzung: 29,67 €	178,00 €*
somnio (DiGA; digitale KVT-I; ggf. Fortführung der Behandlung)	Kosten je Verordnung (Festpreis für bis zu 90 Tage): 225,00 €	225,00 €
Fragestellung 2: Optimierte Versorgung		
KVT-I (Einzeltherapie)	Kosten pro Sitzung: 100,55 €	100,55 € x 6 = 603,30 €
KVT-I (Gruppentherapie)	Kosten pro Sitzung: 29,67 €	178,00 €*

somnio (DiGA; digitale KVT-I)	Kosten je Verordnung (Festpreis für bis zu 90 Tage): 225,00 €	225,00 €
¹ Festbetragsgruppe: Benzodiazepin-verwandte Mittel ² Festbetragsgruppe: Nitrazepam ³ Festbetragsgruppe: Benzodiazepin ⁴ Die Dosierung 25 mg wird für Ausnahmefälle (siehe 3.2.2) bei Erwachsenen mit mäßiger Leberfunktionsstörung oder gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Inhibitoren eingesetzt. Die reguläre Tagesdosis beträgt 50 mg. a: Dargestellt sind Apothekenverkaufspreise inkl. 19 % Mehrwertsteuer (Lauer-Taxe Datenstand: 01.11.2022) b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt) c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V (Herstellerrabatt) * Preis gemäß Schiedsspruch von somnio (Gemeinsame Schiedsstelle nach §134 Absatz 3 SGB V, 2021) AVP: Apothekenverkaufspreis; DiGA: Digitale Gesundheitsanwendung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-23 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-Verkaufspreis inklusive 19 % Mehrwertsteuer) der patientenrelevanten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die günstigsten Preise abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Die zweckmäßigen Vergleichstherapien, Z-Substanzen und Benzodiazepine, sind den Festbetragsgruppen 1 oder 2, Stufe I oder II untergeordnet. Die jeweiligen Handelsformen wurden dem günstigsten Preis pro mg gemäß des Taxe-VK der Lauer-Taxe (Datenstand: 01.11.2022, Onlineversion) für die zweckmäßigen Vergleichstherapien aus dem Beratungsprotokoll zugeordnet.

- Apothekenrabatt (AR) nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt (HR) nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

Zu bewertendes Arzneimittel

Daridorexant

Entsprechend der Fachinformation von Daridorexant (QUVIVIQ[®]) liegt die empfohlene Dosis bei täglich 50 mg (1 Tablette) die 30 Min. vor dem Zubettgehen mit etwas Wasser zu sich genommen werden soll. Dies ergibt pro Behandlungsjahr einen Verbrauch von 1.400 mg (28 Tage) mit Tabletten à 50 mg und entspricht 2 Packungen à 20 Tabletten (European Medicines Agency (EMA), 2022).

- Der AVP für Daridorexant (QUVIVIQ®) 50 mg Filmtabletten, 20 Stück (N2; PZN 18113093) beträgt 159,21 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HR in Höhe von 8,19 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 149,25 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie - Fragestellung A1: Benzodiazepine oder Z-Substanzen, ggf. gefolgt von Best Supportive Care

Die Arzneimittel Zolpidem, Zopiclon, Eszopiclon, Flunitrazepam, Flurazepam, Nitrazepam, Temazepam und Triazolam sind einer Festbetragsgruppe zugeordnet. Gemäß § 130 a Absatz 3b erhalten Krankenkassen für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 vom Hundert des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer. Die Sätze 1 und 2 gelten nicht für Arzneimittel, deren Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer mindestens 30 vom Hundert niedriger als der jeweils gültige Festbetrag ist, der diesem Preis zugrunde liegt. Somit fällt für die genannten Arzneimittel kein Herstellerabschlag an.

Zolpidem

Entsprechend der Fachinformation von Zolpidem liegt die empfohlene Dosis bei täglich 10 mg (1 Tablette), die vor dem Zubettgehen mit etwas Flüssigkeit (Wasser) zu sich genommen werden soll. Dies ergibt pro Behandlungsjahr einen Verbrauch von 280 mg (28 Tage) mit Tabletten à 10 mg und entspricht 1 Packung à 20 Tabletten sowie 1 Packung à 10 Tabletten (AbZ-Pharma GmbH, 2018b).

- Der AVP für Zolpidem 10 mg Filmtabletten, 10 Stück (PZN 03195493) beträgt 12,97 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 11,20 €.
- Der AVP für Zolpidem 10 mg Filmtabletten, 20 Stück (PZN 01851869) beträgt 14,51 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 12,74 €.

Zopiclon

Entsprechend der Fachinformation von Zopiclon liegt die empfohlene Dosis bei täglich 7,5 mg (1 Tablette), die vor dem Zubettgehen mit etwas Wasser zu sich genommen werden soll. Dies ergibt pro Behandlungsjahr einen Verbrauch von 210 mg (28 Tage) mit Tabletten à 7,5 mg und entspricht 1 Packung à 20 Tabletten sowie 1 Packung à 10 Tabletten (1A Pharma GmbH, 2021).

- Der AVP für Zopiclon 7,5 mg Filmtabletten, 10 Stück (PZN 04344328) beträgt 13,45 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 11,68 €.

- Der AVP für Zopiclon 7,5 mg Filmtabletten, 20 Stück (PZN 04344392) beträgt 15,30 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 13,53 €.

Eszopiclon

Entsprechend der Fachinformation von Eszopiclon liegt die empfohlene Dosis bei täglich 2 mg (1 Tablette), die vor dem Zubettgehen mit etwas Wasser zu sich genommen werden soll. Dies ergibt pro Behandlungsjahr einen Verbrauch von 56 mg (28 Tage) mit Tabletten à 2 mg und entspricht 1 Packung à 30 Tabletten (HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co KG, 2021).

- Der AVP für Eszopiclon 2 mg Filmtabletten, 30 Stück (PZN 16627014) beträgt 23,74 € und liegt 6,50 € über dem Festbetrag (17,24 €). Die Mehrkosten in Höhe von 6,50 € hat die Betroffene zu tragen. Da die Mehrkosten nicht zu Lasten der GKV anfallen, erfolgt die weitere Berechnung auf der Grundlage des Festbetrags von 17,24 €. Von diesem Festbetrag wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 15,47 €.

Flunitrazepam

Entsprechend der Fachinformation von Flunitrazepam liegt die empfohlene Dosis bei täglich 1 mg (1 Tablette), die vor dem Zubettgehen mit etwas Wasser zu sich genommen werden soll. Dies ergibt pro Behandlungsjahr einen Verbrauch von 28 mg (28 Tage) mit Tabletten à 1 mg und entspricht 2 Packungen à 20 Tabletten (CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, 2020).

- Der AVP für Flunitrazepam 1 mg Filmtabletten, 20 Stück (PZN 04846395) beträgt 22,03 € und liegt 7,55 € über dem Festbetrag (14,48 €). Die Mehrkosten in Höhe von 7,55 € hat die Betroffene zu tragen. Da die Mehrkosten nicht zu Lasten der GKV anfallen, erfolgt die weitere Berechnung auf der Grundlage des Festbetrags von 14,48 €. Von diesem Festbetrag wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 12,71 €.

Flurazepam

Entsprechend der Fachinformation von Flurazepam liegt die empfohlene Dosis bei täglich 13,71 mg (0,5 Tablette), die vor dem Zubettgehen mit etwas Wasser zu sich genommen werden soll. Dies ergibt pro Behandlungsjahr einen Verbrauch von 383,88 mg (28 Tage) mit 0,5 Tabletten à 13,71 mg und entspricht 2 Packungen à 20 Tabletten (Esteve Pharmaceuticals GmbH, 2021).

- Der AVP für Flurazepam 27,42 mg Filmtabletten, 20 Stück (PZN 06330649) beträgt 14,47 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 12,70 €.

Temazepam

Entsprechend der Fachinformation von Temazepam liegt die empfohlene Dosis bei täglich 20 mg (1 Weichkapsel), die vor dem Zubettgehen mit etwas Wasser zu sich genommen werden soll. Dies ergibt pro Behandlungsjahr einen Verbrauch von 560 mg (28 Tage) mit Weichkapseln à 20 mg und entspricht 2 Packungen à 20 Tabletten (AbZ-Pharma GmbH, 2018a).

- Der AVP für Temazepam 20 mg Weichkapseln, 20 Stück (PZN: 00522968) beträgt 14,15 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 12,38 €.

Triazolam

Entsprechend der Fachinformation von Triazolam liegt die empfohlene Dosis bei täglich 0,25 mg (1 Tablette), die vor dem Zubettgehen mit etwas Wasser zu sich genommen werden soll. Dies ergibt pro Behandlungsjahr einen Verbrauch 3,5 mg (14 Tage) mit Tabletten à 0,25 mg und entspricht 1 Packung à 20 Tabletten (PFIZER PHARMA GmbH, 2021).

- Der AVP für Triazolam 0,25 mg Filmtabletten, 20 Stück (PZN 06497941) beträgt 14,76 € und liegt 0,28 € über dem Festbetrag (14,48 €). Die Mehrkosten in Höhe von 0,28 € hat die Betroffene zu tragen. Da die Mehrkosten nicht zu Lasten der GKV anfallen, erfolgt die weitere Berechnung auf der Grundlage des Festbetrags von 14,48 €. Von diesem Festbetrag wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 12,71 €.

Nitrazepam

Entsprechend der Fachinformation von Nitrazepam liegt die empfohlene Dosis bei täglich 5 mg (1 Tablette), die vor dem Zubettgehen mit etwas Wasser zu sich genommen werden soll. Dies ergibt pro Behandlungsjahr einen Verbrauch von 140 mg (28 Tage) mit Tabletten à 5 mg und entspricht 1 Packung à 20 Tabletten sowie 1 Packung à 10 Tabletten (ALIUD PHARMA® GmbH, 2018).

- Der AVP für Nitrazepam 5 mg Filmtabletten, 10 Stück (PZN 04943721) beträgt 12,10 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 10,33 €.
- Der AVP für Nitrazepam 5 mg Filmtabletten, 20 Stück (PZN 04943738) beträgt 12,57 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 10,80 €.

KVT-I (Einzeltherapie)

Die Kognitive Verhaltenstherapie ist eine kurzzeitige Psychotherapie mit 6 Sitzungen (Riemann et al., 2017) à 50 Minuten (Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK), 2020). Daraus berechnen sich 300 Minuten Psychotherapie pro behandelter Person und Jahr.

Der Einzelsitzungspreis beträgt für die GKV 100,55 € bei 2,3-fachem Satz (Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK), 2020).

KVT-I (Gruppentherapie)

Die Kognitive Verhaltenstherapie ist eine kurzzeitige Psychotherapie mit 6 Sitzungen (Riemann et al., 2017) à 50 Minuten (Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK), 2020). Daraus berechnen sich 300 Minuten Psychotherapie pro behandelter Person und Jahr.

Gemäß dem somnio-Schiedsspruch liegen die Kosten bei 178,00 € pro behandelter Person und pro Jahr (Gemeinsame Schiedsstelle nach §134 Absatz 3 SGB V, 2021).

somnio (digitale KVT-I)

Eine Verordnung der somnio-App (digitale KVT-I) beinhaltet eine Anwendung von bis zu 90 Tagen.

Die Ausgaben pro Verordnung à 90 Tage betragen für die GKV 225,00 € (Festpreis, Gemeinsame Schiedsstelle nach §134 Absatz 3 SGB V (2021)). Eine Folgeverordnung ist möglich und wurde bisher von ca. 4 % der behandelten Personen wahrgenommen (GKV-Spitzenverband, 2021).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie

dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es fallen keine Kosten für zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
nicht zutreffend	nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es fallen keine Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich

notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daridorexant	Chronische Insomnische Störung (28 Tage)	298,50 €	-	-	298,50 €
zVT					
Fragestellung 1: Benzodiazepine oder Z-Substanzen, ggfs. gefolgt von Best Supportive Care					
Zolpidem	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen.	23,94 €	-	-	23,94 €
Zopiclon	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen.	25,21 €	-	-	25,21 €
Eszopiclon	Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen, üblicherweise als Kurzzeitbehandlung.	15,47 €	-	-	15,47 €
Flunitrazepam	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.	25,42 €	-	-	25,42 €
Flurazepam	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen	12,70 €	-	-	12,70 €
Temazepam	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen.	24,76 €	-	-	24,76 €
Triazolam	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.	12,71 €	-	-	12,71 €
Nitrazepam	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.	21,13 €	-	-	21,13 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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 €			603,30 €
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 €			178,00 €
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 €			Verordnung (90 Tage) 225,00 €
Fragestellung 2: Optimierte Versorgung					
KVT-I (Einzeltherapie)	Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien soll bei Erwachsenen jeden Lebensalters als erste Behandlungsoption für Insomnien durchgeführt werden	603,30 €	-	-	603,30 €
KVT-I (Gruppentherapie)	Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien soll bei Erwachsenen jeden Lebensalters als erste Behandlungsoption für Insomnien durchgeführt werden	178,00 €	-	-	178,00 €
somnio (DiGA; digitale KVT-I)	Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen (F51.0 Nichtorganische Insomnie) bei Erwachsenen.	Verordnung (90 Tage) 225,00 €	-	-	Verordnung (90 Tage) 225,00 €
DiGA: Digitale Gesundheitsanwendung					

Zu bewertendes Arzneimittel

Daridorexant

Daridorexant wird einmal täglich mit einer Dosierung von 50 mg oral verabreicht. Bei 28 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch pro behandelter Person bei 1.400 mg bzw. bei 28 Filmtabletten à 50 mg. Anhand der wirtschaftlichsten Packungspreise wurde der Preis kalkuliert (European Medicines Agency (EMA), 2022).

Tabelle 3-28: Arzneimittelkosten der relevantesten Packungsgröße von Daridorexant

Preis pro Tabletten in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Wirkstoffstärke / Packungsgröße pro Packung
149,25 €	50 mg x 20 Tabletten ¹
¹ Der Preis für 25 mg Daridorexant beträgt 149,25 € für 20 Tabletten. Die Dosierung 25 mg wird für Ausnahmefälle (siehe 3.2.2) bei Erwachsenen mit mäßiger Leberfunktionsstörung oder gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Inhibitoren eingesetzt. Die reguläre Tagesdosis beträgt 50 mg.	

Berechnung:

28 Tage je 1 Filmtablette Daridorexant 50 mg

Benötigte Anzahl an Packungen: 2 Packungen (mit 20 Tabletten) für **149,25 €**

Jahrestherapiekosten der Daridorexant Behandlung pro behandelter Person sind **298,50 €**

Zweckmäßige Vergleichstherapie - Fragestellung A1: Benzodiazepine oder Z-Substanzen, gefolgt von Best Supportive Care

Zolpidem

Zolpidem wird einmal täglich mit einer Dosierung von 10 mg oral verabreicht. Bei 28 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch pro behandelter Person bei 280 mg bzw. bei 28 Tabletten à 10 mg. Anhand der wirtschaftlichsten Packungspreise wurde der Preis kalkuliert (AbZ-Pharma GmbH, 2018b).

Tabelle 3-29: Arzneimittelkosten der kostengünstigsten Packungsgrößen von Zolpidem

Wirkstoffstärke / Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
10 mg x 10 Tabletten	11,20 €
10 mg x 20 Tabletten	12,74 €

Berechnung:

28 Tage je 1 Tablette Zolpidem 10 mg

Benötigte Anzahl an Packungen: 1 Packung (mit 10 Tabletten) für 11,20 € + 1 Packung (20 Tabletten) für 12,74 € ergeben **23,94 €**

Jahrestherapiekosten der Zolpidem Behandlung pro behandelter Person sind **23,94 €**

Zopiclon

Zopiclon wird einmal täglich mit einer Dosierung von 7,5 mg oral verabreicht. Bei 28 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch pro behandelter Person bei 210 mg bzw. bei 28 Tabletten à 7,5 mg. Anhand der wirtschaftlichsten Packungspreise wurde der Preis kalkuliert (1A Pharma GmbH, 2021).

Tabelle 3-30: Arzneimittelkosten der kostengünstigsten Packungsgrößen von Zopiclon

Wirkstoffstärke / Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
7,5 mg x 10 Tabletten	11,68 €
7,5 mg x 20	13,53 €

Berechnung:

28 Tage je 1 Tablette Zopiclon 7,5 mg

Benötigte Anzahl an Packungen: 1 Packung (mit 10 Tabletten) für 11,68 € + 1 Packung (20 Tabletten) für 13,53 € ergeben **25,21 €**

Jahrestherapiekosten der Zopiclon Behandlung pro behandelter Person sind **25,21 €**

Eszopiclon

Eszopiclon wird einmal täglich mit einer Dosierung von 2 mg oral verabreicht. Bei 28 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch pro behandelter Person bei 56 mg bzw. bei 28 Tabletten à 2 mg. Anhand der wirtschaftlichsten Packungspreise wurde der Preis kalkuliert (HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co KG, 2021).

Tabelle 3-31: Arzneimittelkosten der kostengünstigsten Packungsgröße von Eszopiclon

Wirkstoffstärke / Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
2 mg x 30 Tabletten	15,47 €

Berechnung:

28 Tage je 1 Tablette Eszopiclon 2 mg

Benötigte Anzahl an Packungen: 1 Packung (mit 30 Tabletten) für **15,47 €**

Jahrestherapiekosten der Eszopiclon Behandlung pro behandelter Person sind **15,47 €**

Flunitrazepam

Flunitrazepam wird einmal täglich mit einer Dosierung von 1 mg oral verabreicht. Bei 28 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch pro behandelter Person bei 28 mg bzw. bei 28 Tabletten à 1 mg. Anhand der wirtschaftlichsten Packungspreise wurde der Preis kalkuliert (CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, 2020).

Tabelle 3-32: Arzneimittelkosten der kostengünstigsten Packungsgröße von Flunitrazepam

Wirkstoffstärke / Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
1 mg x 20 Tabletten	12,71 €

Berechnung:

28 Tage je 1 Tablette Flunitrazepam 1 mg

Benötigte Anzahl an Packungen: 2 Packungen (mit 20 Tabletten) für 12,71 € ergeben **25,42 €**

Jahrestherapiekosten der Flunitrazepam Behandlung pro behandelter Person sind **25,42 €**

Flurazepam

Flurazepam wird einmal täglich mit einer Dosierung von 13,71 mg (1/2 Tablette) oral verabreicht. Bei 28 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch pro behandelter Person bei 383,88 mg bzw. 14 Tabletten à 27,42 mg. Anhand der wirtschaftlichsten Packungspreise wurde der Preis kalkuliert (Esteve Pharmaceuticals GmbH, 2021).

Tabelle 3-33: Arzneimittelkosten der kostengünstigsten Packungsgröße von Flurazepam

Wirkstoffstärke / Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
27,42 mg x 20 Tabletten	12,70 €

Berechnung:

28 Tage je 0,5 Tablette Flurazepam 13,71 mg

Benötigte Anzahl an Packungen: 1 Packung (mit 20 Tabletten) für **12,70 €**

Jahrestherapiekosten der Flurazepam Behandlung pro behandelte Person sind **12,70 €**

Temazepam

Temazepam wird einmal täglich mit einer Dosierung von 20 mg oral verabreicht. Bei 28 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch pro behandelte Person bei 560 mg bzw. bei 28 Tabletten à 20 mg. Anhand der wirtschaftlichsten Packungspreise wurde der Preis kalkuliert (AbZ-Pharma GmbH, 2018a).

Tabelle 3-34: Arzneimittelkosten der kostengünstigsten Packungsgröße von Temazepam

Wirkstoffstärke / Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
20 mg x 20 Tabletten	12,38 €

Berechnung:

28 Tage je 1 Tablette Temazepam 20 mg

Benötigte Anzahl an Packungen: 2 Packungen (mit 20 Tabletten) für 12,38 € ergeben **24,76 €**

Jahrestherapiekosten der Temazepam-Behandlung pro behandelte Person sind **24,76 €**

Triazolam

Triazolam wird einmal täglich mit einer Dosierung von 0,25 mg oral verabreicht. Bei 14 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch pro behandelte Person bei 3,5 mg bzw. bei 14 Tabletten à 0,25 mg. Anhand der wirtschaftlichsten Packungspreise wurde der Preis kalkuliert (PFIZER PHARMA GmbH, 2021).

Tabelle 3-35: Arzneimittelkosten der kostengünstigsten Packungsgröße von Triazolam

Wirkstoffstärke / Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
0,25 mg x 20 Tabletten	12,71 €

Berechnung:

14 Tage je 1 Tablette Triazolam 0,25 mg

Benötigte Anzahl an Packungen: 1 Packung (20 Tabletten) für **12,71 €**

Jahrestherapiekosten der Triazolam Behandlung pro behandelte Person sind **12,71 €**

Nitrazepam

Nitrazepam wird einmal täglich mit einer Dosierung von 5 mg oral verabreicht. Bei 28 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch pro behandelter Person bei 140 mg bzw. bei 28 Tabletten à 5 mg. Anhand der wirtschaftlichsten Packungspreise wurde der Preis kalkuliert (ALIUD PHARMA® GmbH, 2018).

Tabelle 3-36: Arzneimittelkosten der kostengünstigsten Packungsgrößen von Nitrazepam

Wirkstoffstärke / Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
5 mg x 10 Tabletten	10,33 €
5 mg x 20 Tabletten	10,80 €

Berechnung:

28 Tage je 1 Tablette Nitrazepam 5 mg

Benötigte Anzahl an Packungen: 1 Packung (mit 10 Tabletten) für 10,33 € + 1 Packung (20 Tabletten) für 10,80 € ergeben **21,13 €**

Jahrestherapiekosten der Nitrazepam Behandlung pro behandelter Person sind **21,13 €**

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Prävalenz/Inzidenz und Versorgungsanteil

Daridorexant ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen von mindestens 3 Monaten Dauer und beträchtlichem Einfluss auf die Tagesaktivität.

Wie in Abschnitt 3.2.2 dargestellt kommen für Deutschland sowohl nicht-medikamentöse als auch medikamentöse Behandlungsoptionen in Frage. Die in der S3-Leitlinie der AWMF (Riemann et al., 2017) definierte und empfohlene Erstlinientherapie (KVT-I) wird bisher bei

rund 13,1 % durchgeführt, weshalb medikamentöse Behandlungen in den Fokus der Behandlungsoptionen treten. Bei der medikamentösen Behandlung werden Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung bisher mit Z-Substanzen und Benzodiazepinen behandelt. Neue Therapieoptionen werden jedoch dringend benötigt, da Benzodiazepine und Z-Substanzen ein großes Nebenwirkungsprofil aufweisen. So sind Benzodiazepine und Z-Substanzen aufgrund des hohen Toleranz- und Abhängigkeitspotentials an die Verordnungseinschränkung der Anlage III geknüpft. Eine geeignete langfristige Behandlung steht in Deutschland derzeit nicht zur Verfügung.

In den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 wurde die Berechnung und Beschreibung der Behandlungsinzidenz und Behandlungsprävalenz für Deutschland im Anwendungsgebiet dargestellt. Die 4 Berechnungsschritte lassen eine Schätzung zur GKV-Zielpopulation zu. Der Aufstellung zu Folge kommen 1.896 – 79.079 Betroffene für eine Behandlung mit Daridorexant in Frage (Tabelle 3-13). Die in Abschnitt 3.2.4 beschriebene Population beinhaltet die Betroffenen, die nicht abgeneigt sind, eine medikamentöse Therapie einzuleiten.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da ein konkreter Versorgungsanteil nur schwer berechnet werden kann, wird keine Änderung der Jahrestherapiekosten vorgenommen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Dosierung und dem Behandlungsmodus wurden den entsprechenden FI, der S3-Leitlinie der AWMF (Riemann et al., 2017), sowie dem Schiedsspruch zu somnio (Gemeinsame Schiedsstelle nach §134 Absatz 3 SGB V, 2021) entnommen. Jahrestherapiekosten für die zVT wurden der Lauer-Taxe (Datenstand: 01.11.2022) entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 1A PHARMA GMBH. 2021. *Fachinformation Zopiclon - 1 A Pharma® 7,5 mg Filmtabletten* [Online]. Available: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/f243b1e5-dae7-4f7c-b011-be87125df0b4.pdf> [Accessed 11.11.2022].
2. ABZ-PHARMA GMBH. 2018a. *Fachinformation Temazep-CT 10 mg Kapseln (Temazepam)* [Online]. Available: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/9e77e6d0-344f-4486-a39e-e680e372995e.pdf> [Accessed 11.11.2022].
3. ABZ-PHARMA GMBH. 2018b. *Fachinformation Zolpidem-CT 5 mg Filmtabletten* [Online]. Available: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/c269e681-f39a-4736-a948-1c28dd774cd1.pdf> [Accessed 11.11.2022].
4. ALIUD PHARMA® GMBH. 2018. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) ALIUD PHARMA® Nitrazepam AL 5/10* [Online]. Available: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/e2ecad4f-fc20-46e4-aa92-3381bb9e4819.pdf> [Accessed 11.11.2022].
5. BUNDESPSYCHOTHERAPEUTENKAMMER (BPTK). 2020. *Gebührenordnung für Psychotherapeut*innen (GOP) – Auszug aus der GOÄ - Allgemeine Beratungen und Untersuchungen* [Online]. Available: https://www.bptk.de/wp-content/uploads/2020/04/GOP-Infotabelle_Stand-2020.pdf [Accessed 11.11.2022].
6. CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH. 2020. *Fachinformation Rohypnol (Flunitrazepam) 1 mg Filmtabletten* [Online]. Available: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/ed5ee750-34eb-4a27-9f18-fb4eafc94280.pdf> [Accessed 11.11.2022].
7. ESTEVE PHARMACEUTICALS GMBH. 2021. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) ESTEVE Flurazepam real* [Online]. Available: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/c60f3b4a-5ea1-4a9a-bf08-630338ab8ad6.pdf> [Accessed 11.11.2022].
8. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2022. *EPAR - Fachinformation und Produktinformation; Quviviq, INN-daridorexant* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quviviq-epar-product-information_de.pdf [Accessed 11.11.2022].
9. GEMEINSAME SCHIEDSSTELLE NACH §134 ABSATZ 3 SGB V 2021. Schiedsspruch -1 D 29-21- (somnia).

10. GKV-SPITZENVERBAND. 2021. *Bericht des GKV-Spitzenverbandes über die Inanspruchnahme und Entwicklung der Versorgung mit Digitalen Gesundheitsanwendungen* [Online]. Available: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/telematik/digitales/2021_DiGA_Bericht_final_barrierefrei.pdf [Accessed 11.11.2022].
11. GROBE, T. G., STEINMANN, S. & GERR, J. 2019. BARMER Gesundheitsreport 2019: Schlafstörungen. *Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse*. Barmer.
12. HENNIG ARZNEIMITTEL GMBH & CO KG. 2021. *Fachinformation Lunivia®* [Online]. Available: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/e09d28c2-fe93-41bf-a0a8-20fcf562f784.pdf> [Accessed 11.11.2022].
13. MEMENTOR DE GMBH. 2021. *somnio Gebrauchsanweisung* [Online]. Available: https://somn.io/wp-content/uploads/2021/12/Gebrauchsanweisung_somnio_Dezember2021.pdf [Accessed 11.11.2022].
14. PFIZER PHARMA GMBH. 2021. *Fachinformation Pfizer - Halcion®(Triazolam)* [Online]. Available: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/ffc09fb3-1ac1-470d-8be7-168b61d82568.pdf> [Accessed 11.11.2022].
15. RIEMANN, D., BAUM, E., COHRS, S., CRÖNLEIN, T., HAJAK, G., HERTENSTEIN, E., KLOSE, P., LANGHORST, J., MAYER, G., NISSEN, C., POLLMÄCHER, T., RABSTEIN, S., SCHLARB, A., SITTER, H., WEEß, H.-G., WETTER, T. & SPIEGELHALDER, K. 2017. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016. 21, 2-44.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen sind der Fachinformation von Daridorexant (QUVIVIQ®) entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2022a). Es wird die Schreibweise aus der Fachinformation übernommen.

Anforderungen an die Qualifikationen von Ärztinnen und Ärzten

Es werden in der Fachinformation 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 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 ≥ 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“.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt B und Punkt C) der Produktinformation entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2022a).

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt D) der EPAR-Produktinformation entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2022a).

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EU-RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen. Dieser enthält Angaben zur Durchführung von sowohl routinemäßigen als auch zusätzlichen Pharmakovigilanz- bzw. Risikominimierungstätigkeiten.

Eine Zusammenfassung des Risikomanagementplans (RMP) für QUVIVIQ ist im EU-RMP in Tabelle 3-37 dargestellt. Der RMP beschreibt wichtige Risiken von QUVIVIQ, wie diese Risiken minimiert werden können und wie weitere Informationen über die Risiken von QUVIVIQ und Unsicherheiten (fehlende Informationen) eingeholt werden können (European Medicines Agency (EMA), 2022b, Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH, 2022).

Tabelle 3-37: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP

Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen	
Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige mögliche Risiken	Missbrauchspotenzial Suizidalität bei Risikopatienten (mit Depressionen oder anderen psychiatrischen Störungen in der Anamnese)
Fehlende Information	Anwendung bei Schwangeren Anwendung bei Stillenden Anwendung bei Patient*innen, die älter als 75 Jahre sind

II.B Zusammenfassung der wichtigen Risiken

Wichtiges mögliches Risiko: Missbrauchspotenzial	
Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	<p>Es hat sich gezeigt, dass das Risiko des Missbrauchs von Hypnotika bei Menschen mit primärer/nicht-organischer Insomnie nicht bedeutsam ist [Mendelson 2004]¹.</p> <p>Das Missbrauchspotential für die beiden dualen Orexin-Rezeptor-Antagonisten (DORAs), die in anderen Regionen der Welt vermarktet werden, wurde in speziellen Studien zur Untersuchung des Missbrauchspotentials am Menschen erhoben.</p> <p>Das Missbrauchspotenzial von Daridorexant wurde anhand präklinischer Modelle, bei Freizeit Konsumenten von Beruhigungsmitteln (engl. Recreational Sedative Drug Users) und bei Personen mit Schlafstörungen (Insomnie) untersucht.</p> <p>Daridorexant zeigte bei Ratten keine Anzeichen, die auf ein Missbrauchspotenzial oder eine körperliche Abhängigkeit hinweisen.</p> <p>In einer klinisch-pharmakologischen Studie zur Bewertung der „Vorliebe/Beliebtheit“-Eigenschaften von Daridorexant wurde das Missbrauchspotenzial von Einzeldosen von Daridorexant (empfohlene therapeutische Dosis von 50 mg, sowie suprathérapeutische Dosen von 100 und 150 mg) bei 72 gesunden Menschen ohne Insomnie mit gelegentlichem Drogenkonsum im Vergleich zu suprathérapeutischen Dosen von Suvorexant (150 mg) und Zolpidem (30 mg) untersucht. Der primäre Endpunkt war die maximal mögliche Wirkung (E_{max}) auf der zweiseitigen visuellen Analogskala (VAS; 0-100) zur Beurteilung der „Vorliebe/Beliebtheit“-Eigenschaften.</p>

¹ Mendelson WB, Roth T, Cassella J, Roehrs T, Walsh JK, Woods JH, et al. The treatment of chronic insomnia: drug indications, chronic use and abuse liability. Summary of a 2001 New Clinical Drug Evaluation Unit meeting symposium. Sleep Med Rev. 2004;8(1):7–17.

	<p>Daridorexant zeigte einen dosisabhängigen maximalen Effekt wie mittels der VAS-Skala zu den „Vorliebe/Beliebtheit“-Eigenschaften erhoben, der höher war als der bei Placebo. Bei der therapeutischen Dosis von 50 mg war der Effekt bei Daridorexant geringer als für die beiden Kontrollmedikamente, die mit den suprathérapeutischen Dosen von 150 mg für Suvorexant und 30 mg für Zolpidem eingesetzt wurden. Für die suprathérapeutischen Dosen von 100 und 150 mg war der Effekt bei Daridorexant mit denen der Kontrollarzneimittel vergleichbar. Solche dosisabhängigen Muster wurden auch für die meisten sekundären pharmakodynamischen (PD) Endpunkte beobachtet, was auf ein geringeres Missbrauchspotenzial von Daridorexant in der 50 mg Dosis im Vergleich zu suprathérapeutischen Dosen von Zolpidem und Suvorexant hinweist.</p> <p>Die behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAE), die auf eine mögliche Euphorie hindeuten, wie eine euphorische Stimmung und Missempfindungen, traten bei der therapeutischen sowie suprathérapeutischen Dosis von Daridorexant im Vergleich zu Suvorexant und Zolpidem seltener auf. Darüber hinaus zeigten sich unter Daridorexant weniger Wahrnehmungsveränderungen und eine geringere Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen im Vergleich zu Zolpidem (bei allen Daridorexant-Dosierungen) und Suvorexant (nur bei der 50 mg Dosierung von Daridorexant).</p> <p>Die Übertragbarkeit und Relevanz dieser Daten von gesunden Menschen mit gelegentlichem Drogenkonsum ohne Insomnie auf die Allgemeinbevölkerung sowie auf Patienten mit Chronischer Insomnie muss anhand von Daten nach Inverkehrbringung weiter untersucht werden.</p> <p>In den Studien 301, 302 und 303 wurden mittels einer breit angelegten MedDRA-basierten Abfrage keine Ereignisse gefunden, die auf ein Missbrauchspotenzial hindeuten, einschließlich unerwünschter Ereignisse (UEs) der Euphorie. Die Art weiterer im Rahmen der Phase-3-Studien berichteten unerwünschten Ereignisse zeigte keinerlei Evidenz oder Muster, die auf ein mögliches Missbrauchspotenzial hindeuten, und es gab keine Evidenz für Entzugserscheinungen.</p>
--	---

Risikofaktoren und Risikogruppen	Personen mit anamnestischem Medikamentenmissbrauch (insbesondere Sedativa) und solche, die Daridorexant in Kombination mit Alkohol oder anderen missbräuchlich verwendeten Substanzen einnehmen könnten
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: - Fachinformation Abschnitt 4.4 - Fachinformation Abschnitt 4.2 - Gebrauchsinformation Abschnitt 2 - eingeschränkte Packungsgrößen - verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.

Wichtiges potenzielles Risiko: Suizidalität bei Hochrisikopatienten (mit Depressionen oder anderen psychiatrischen Störungen in der Anamnese)

Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	<p>In klinischen Studien mit Daridorexant bei Patienten mit Schlaflosigkeit (Insomnie) wurden die Risiken von Depressionen und Suizidgedanken und Verhaltensrisiken bewertet anhand von Berichten über Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Depressionen und Suizid / Selbstverletzung sowie über jegliche Veränderung wie mittels der Columbia-Suicide Severity Rating Scale® (C-SSRS®) erhoben. Berichtete Ereignisse mit Bezug zu Suizid / Selbstverletzung wurden zusätzlich von einem Unabhängigen Gremium zur Sicherheit (Independent Safety Board, ISB) beurteilt.</p> <p>Gemäß den Bewertungen mittels C-SSRS®-Score gab es während der doppelblinden Behandlungsphase der Daridorexant-Studien keine Studienteilnehmer*innen mit Suizidgedanken, suizidalem Verhalten und/oder selbstverletzendem Verhalten ohne Suizidabsicht.</p> <p>Vereinzelte Fälle von Selbstmordgedanken wurden bei Studienteilnehmer*innen mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Anamnese (Depression, paranoide Schizophrenie) und/oder akut aggravierenden Umständen (familiärer/finanzieller Stress, Konsum illegaler Drogen) berichtet, diese waren über die Behandlungsgruppen einschließlich Placebo gleichmäßig verteilt. Ein kausaler Zusammenhang mit dem Studienmedikament konnte</p>
---	---

	<p>aufgrund erheblicher Störfaktoren in allen Fällen nicht gesichert werden.</p> <p>Darüber hinaus gab es keine Evidenz für irgendeine Verschlechterung einer Depression bei Studienteilnehmer*innen mit anamnestischer oder kontinuierlich begleitender Depression zu Studienbeginn.</p> <p>Eine Verschlechterung einer Depression und von Suizidgedanken wurden im Rahmen von klinischen Studien bei den beiden international bereits verfügbaren DORAs (Suvorexant und Lemborexant) beobachtet.</p> <p>Suizidalität bei Hochrisikopatienten (mit Depressionen oder anderen psychiatrischen Störungen in der Anamnese) wird vorsichtshalber als wichtiges potenzielles Risiko für Daridorexant betrachtet, weil es Evidenz dafür gibt, dass Schlaflosigkeit (Insomnie) an sich, sowie die Einnahme anderer hypnotisierender Substanzen ein erhöhtes Risiko für Suizidalität darstellen.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	Personen mit Depression in der Anamnese oder anamnestisch anderen psychischen Störungen, die mit dem Risiko von Selbstmordgedanken / Suizidalität verbunden sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fachinformation Abschnitt 4.4 - Fachinformation Abschnitt 4.2 - Gebrauchsinformation Abschnitt 2 - verschreibungspflichtiges Arzneimittel <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.</p>

Fehlende Information: Anwendung während der Schwangerschaft	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fachinformation Abschnitt 4.6 und 5.3 - Gebrauchsinformation Abschnitt 2 - verschreibungspflichtiges Arzneimittel <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.</p>
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	<p>Zusätzliche Maßnahmen im Bereich der Pharmakovigilanz:</p> <p>QUVIVIQ Register für Schwangere</p> <p>Abschnitt II. (Punkt C) dieser Zusammenfassung enthält eine Übersicht des Entwicklungsplans nach Zulassung.</p>

Fehlende Information: Anwendung bei Stillenden	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SmPC / Fachinformation Abschnitt 4.6 - Produktinformationsblatt (PIL) Abschnitt 2 - Ärztlich verschreibungspflichtiges Arzneimittel <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.</p>

Fehlende Information: Anwendung bei Patient*innen über 75 Jahre	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fachinformation Abschnitt 4.6 - Fachinformation Abschnitt 4.2 - Gebrauchsinformation Abschnitt 2 - verschreibungspflichtiges Arzneimittel <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.</p>

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren, über die Angaben der Fachinformation, EPAR-Produktinformation und des EU-RMP hinausgehende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Daridorexant (QUVIVIQ®).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die in diesem Abschnitt dargestellten Informationen wurden die Fachinformation und EPAR-Produktinformation (European Medicines Agency (EMA), 2022a) sowie die Zusammenfassung des EU-RMP (European Medicines Agency (EMA), 2022b) und die übersetzte Zusammenfassung des EU-RMP (Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH, 2022) herangezogen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2022a. *EPAR - Fachinformation und Produktinformation; Quviviq, INN-daridorexant* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quviviq-epar-product-information_de.pdf [Accessed 11.11.2022].
2. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2022b. *Summary of risk management plan for QUVIVIQ (daridorexant)* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/quviviq-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf [Accessed 11.11.2022].
3. IDORSIA PHARMACEUTICALS GERMANY GMBH 2022. Zusammenfassung des Risikomanagementplans für QUVIVIQ (Daridorexant) (wie seitens Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH am 15. Juli 2022 übersetzt).

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-38 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-38 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-38: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-38, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-38 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.