

Daridorexant (Insomnie)

Addendum zum Projekt A22-123
(Dossierbewertung)

A horizontal bar with a dark blue background and the word 'ADDENDUM' in white, uppercase letters. The bar is positioned above a row of 18 small, light blue squares of varying shades.

ADDENDUM

Projekt: A23-22

Version: 1.0

Stand: 21.04.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1541

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Daridorexant (Insomnie) – Addendum zum Projekt A22-123

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.03.2023

Interne Projektnummer

A23-22

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jana Göbel
- Merlin Bittlinger
- Anne Hüning
- Katrin Nink
- Christoph Schürmann

Schlagwörter

Daridorexant, Ein- und Durchschlafstörungen, Nutzenbewertung, NCT02839200

Keywords

Daridorexant, Sleep Initiation and Maintenance Disorders, Benefit Assessment, NCT02839200

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabellenverzeichnis | iv |
| Abbildungsverzeichnis | v |
| Abkürzungsverzeichnis..... | vi |
| 1 Hintergrund..... | 1 |
| 2 Bewertung..... | 2 |
| 2.1 Studiencharakteristika..... | 3 |
| 2.2 Ergebnisse | 8 |
| 2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte | 8 |
| 2.2.2 Verzerrungspotenzial | 12 |
| 2.2.3 Ergebnisse..... | 13 |
| 2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren | 16 |
| 2.4 Zusammenfassung..... | 17 |
| 3 Literatur | 18 |
| Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen | 20 |
| Anhang B Ergänzende Darstellung der Ergebnisse..... | 22 |
| Anhang C Abbildungen zu den mittleren Beobachtungswerten im zeitlichen Verlauf je nach Behandlungsarm..... | 23 |
| C.1 Morbidität – patientenberichtete Endpunkte..... | 23 |
| C.2 Morbidität – ergänzend dargestellte patientenberichtete Endpunkte..... | 26 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem..... | 2 |
| Tabelle 2: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem | 4 |
| Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem | 5 |
| Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem | 7 |
| Tabelle 5: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem | 8 |
| Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem..... | 9 |
| Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem | 13 |
| Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem..... | 14 |
| Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem | 15 |
| Tabelle 10: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem | 20 |
| Tabelle 11: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem | 21 |
| Tabelle 12: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem | 21 |
| Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem..... | 22 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Mittelwerte der Beobachtungen mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen im zeitlichen Verlauf für den Endpunkt Wachheit am Tag (SDQ-VAS VASDAY) je nach Behandlungsarm in der Studie 201 | 23 |
| Abbildung 2: Mittelwerte der Beobachtungen mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen im zeitlichen Verlauf für den Endpunkt Schlaftiefe (SDQ-VAS VASDEPTH) je nach Behandlungsarm in der Studie 201 | 24 |
| Abbildung 3: Mittelwerte der Beobachtungen mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen im zeitlichen Verlauf für den Endpunkt Tagesaktivität (SDQ-VAS VASFUNC) je nach Behandlungsarm in der Studie 201 | 24 |
| Abbildung 4: Mittelwerte der Beobachtungen mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen im zeitlichen Verlauf für den Endpunkt Schlafqualität (SDQ-VAS VASQUAL) je nach Behandlungsarm in der Studie 201 | 25 |
| Abbildung 5: Mittelwerte der Beobachtungen mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen im zeitlichen Verlauf für den Endpunkt morgendliche Schläfrigkeit (SDQ-VAS VASSLEEP) je nach Behandlungsarm in der Studie 201..... | 25 |
| Abbildung 6: Mittelwerte der Beobachtungen mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen im zeitlichen Verlauf für den ergänzend dargestellten Endpunkt patientenberichtete Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn je nach Behandlungsarm in der Studie 201 | 26 |
| Abbildung 7: Mittelwerte der Beobachtungen mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen im zeitlichen Verlauf für den ergänzend dargestellten Endpunkt patientenberichteter verzögerter Schlafbeginn je nach Behandlungsarm in der Studie 201 | 27 |
| Abbildung 8: Mittelwerte der Beobachtungen mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen im zeitlichen Verlauf für den ergänzend dargestellten Endpunkt patientenberichtete Gesamtschlafdauer je nach Behandlungsarm in der Studie 201 | 27 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| BWSQ | Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire |
| CBT | Cognitive behavioral therapy (kognitive Verhaltenstherapie) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ISI | Insomnia Severity Index |
| PSG | Polysomnografie |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SDQ | Sleep Diary Questionnaire (Schlafstagebuch) |
| SDS | Sheehan Disability Scale |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SUE | schwerwiegend unerwünschtes Ereignis |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| VAS | visuelle Analogskala |

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 28.03.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A22-123 (Daridorexant – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der Studie 201 unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2] und der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Ergänzungen zu dieser Studie.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Wie in der Dossierbewertung A22-123 [1] ausführlich begründet, wurde die vom pU vorgelegte Studie 201 zum Vergleich von Daridorexant mit Zolpidem nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Dies war insbesondere dadurch begründet, dass Angaben zur erfolgten Vorbehandlung mit einer kognitiven Verhaltenstherapie (CBT) oder zur Nichteignung einer CBT für die Patientinnen und Patienten fehlten. Zudem lagen keine Informationen dazu vor, inwieweit eine Vorbehandlung mit einer CBT einen Einfluss auf die Effekte einer späteren medikamentösen Therapie hat. Darüber hinaus wurde die Studie 201 als zu kurz bewertet (zur detaillierten Begründung des Studienausschlusses siehe Dossierbewertung A22-123 [1]).

Gemäß G-BA wird jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine CBT durchgeführt wurde und die Patientin / der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine CBT nicht durchgeführt werden konnte.

Weder aus der Stellungnahme des pU [3] noch der mündlichen Anhörung [4] gingen neue Angaben zur CBT-Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten der Studie 201 hervor. Zudem wurden keine weitergehenden Informationen vorgebracht, inwieweit eine CBT-Vorbehandlung als möglicher Effektmodifikator einzustufen ist, bzw. inwieweit die Ergebnisse einer Patientenpopulation ohne CBT-Vorbehandlung auf eine Patientenpopulation mit CBT-Vorbehandlung übertragen werden können. Die maßgeblichen Kritikpunkte sind somit auch nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens nicht behoben. Die Studie 201 wird daher weiterhin als nicht relevant für die Nutzenbewertung eingestuft.

Auftragsgemäß wird die Studie 201 in den nachfolgenden Textabschnitten 2.1 bis 2.4 beschrieben und die Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 1: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem

| Studie | Studienkategorie | | | Verfügbare Quellen | | |
|--|---|---|----------------------------|------------------------------------|--|---------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein) | Gesponserte Studie ^a (ja / nein) | Studie Dritter (ja / nein) | Studienbericht (ja / nein [Zitat]) | Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat]) | Publikation (ja / nein [Zitat]) |
| Studie AC-078A201 (201 ^c) | ja | ja | nein | ja [5] | ja [6,7] | ja [8,9] |
| <p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | | | | | |

2.1 Studiencharakteristika

Tabelle 2 und Tabelle 3 beschreiben die Studie 201.

Tabelle 2: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|--|---------------------------------------|---|--|--|---|---|
| 201 | RCT, doppel- blind, parallel | Erwachsene (18–64 Jahre) mit chronischer Schlafstörung gemäß DSM-5-Kriterien, sowie <ul style="list-style-type: none"> ▪ ISI-Wert ≥ 15 ▪ folgende selbst berichtete Schlafparameter^b: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 30 Minuten zum Einschlafen ▫ Wachzeit während des Schlafs ≥ 30 Minuten ▫ Gesamtschlafdauer $\leq 6,5$ Stunden ▪ folgende Schlafparameter (mittels PSG an 2 Nächten^c): <ul style="list-style-type: none"> ▫ mittlere Einschlaf latenz (LPS) ≥ 20 Minuten (Minimum 15 Minuten), und ▫ mittlere Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) ≥ 30 Minuten (Minimum 20 Minuten) und ▫ mittlere Gesamtschlafdauer (TST) < 420 Minuten | Daridorexant 50 mg (N = 61) Zolpidem (N = 60) Daridorexant 5 mg ^d (N = 60) Daridorexant 10 mg ^d (N = 59) Daridorexant 25 mg ^d (N = 60) Placebo ^d (N = 60) | Screening: 14–28 Tage Behandlung: 30 Tage ^e Nachbeobachtung für UEs: 30 Tage | 38 Zentren in: Deutschland, Israel, Spanien, Schweden, Ungarn und USA 09/2016– 06/2017 ^f | primär: Gesamt- dauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs |
| <p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. an ≥ 3 Nächten/Woche für ≥ 3 Monate vor Beginn der Screeningphase und an ≥ 3 Nächten innerhalb von 7 konsekutiven Nächten zwischen Visite 1 und 2 (Screeningphase)</p> <p>c. Während der Screeningphase wurde zwischen Tag 14 bis Tag 6 vor Randomisierung an 2 konsekutiven Nächten (Visite 2) nach Placebo-Gabe eine PSG durchgeführt.</p> <p>d. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e. An Tag 30 erfolgte vor dem Schlafengehen die Gabe von Placebo einfach verblindet (die Patientinnen und Patienten blieben verblindet).</p> <p>f. gemäß Studienbericht erste Visite der ersten Patientin / des ersten Patienten sowie letzte Visite der letzten Patientin / des letzten Patienten</p> <p>DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition; ISI: Insomnia Severity Index; LPS: Einschlaf latenz; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PSG: Polysomnografie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TST: Gesamtschlafdauer; UE: unerwünschtes Ereignis; WASO: Wachphasen nach Schlafbeginn</p> | | | | | | |

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--|--|--|
| 201 | Daridorexant, 50 mg, oral, 1-mal täglich vor dem Schlafengehen | Zolpidem, 10 mg, oral, 1-mal täglich vor dem Schlafengehen |
| Dosisanpassungen waren nicht erlaubt; kurze Therapieunterbrechung bei UEs erlaubt | | |
| <p>Vorbehandlung <u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CBT innerhalb 1 Monat vor Studienbeginn ▪ nicht erlaubte ZNS-wirkende Arzneimittel (einschließlich rezeptfrei erhältlicher Medikamente und pflanzlicher Arzneimittel) während 5 Halbwertszeiten des jeweiligen Arzneimittels (jedoch mindestens für 2 Wochen) vor Beginn der Screeningphase (Visite 1) und bis 24 Stunden nach der letzten Visite (z. B. sedierende Antihistaminika, psychotrope Substanzen, Antidepressiva, Anxiolytika, andere Schlafmittel) ▪ mäßige bis starke CYP3A4 Inhibitoren und Induktoren, empfindliche CYP3A4 Substrate, (P-gP)-Substrate, BCRP-Substrate und CYP2B6-Substrate, Grapefruitsaft innerhalb 1 Woche vor Beginn der Screeningphase (Visite 1) und bis 24 Stunden nach der letzten Visite <p>Begleitbehandlung <u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ s. nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ Koffein-Konsum: <ul style="list-style-type: none"> ▫ > 600 mg Koffein/Tag; ▫ nach 16 Uhr an Tagen ohne nächtliche PSG oder nach 14 Uhr an Tagen mit nächtlicher PSG ▪ Alkohol-Konsum: <ul style="list-style-type: none"> ▫ > 2 Getränke/Tag, ▫ < 3 Stunden vor zu Bett gehen an Tagen ohne nächtliche PSG ▫ innerhalb von 24 Stunden vor nächtlicher PSG und während aller Visiten mit PSG ▪ starker Tabakkonsum (≥ 10 Zigaretten/Tag) und rauchen während nächtlicher PSG-Messungen; es wird empfohlen zu Hause nicht zwischen 22 Uhr und 8 Uhr zu rauchen oder andere Tabakprodukte einschließlich Schnupftabak zu verwenden <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ allgemeine Beratung zur Schlafhygiene | | |
| BCRP: Breast Cancer Resistance Protein; CBT: kognitive Verhaltenstherapie; CYP: Cytochrome P450; P-gP: P-Glykoprotein; PSG: Polysomnographie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem | | |

Bei der Studie 201 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie mit Daridorexant, Zolpidem und Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten zwischen 18 und 64 Jahren mit einer chronischen insomnischen Störung, definiert nach den Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Edition (DSM-5), und einer schlechten Schlafqualität (Insomnia-Severity-Index[ISI]-Wert ≥ 15). Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten eine unzureichende Schlafquantität aufweisen. Patientinnen und Patienten mussten hierzu in ihrer selbstberichteten Vorgeschichte an mindestens 3 Nächten pro Woche und für mindestens

3 Monate vor Studienbeginn folgende Kriterien erfüllen: Einschlafzeit ≥ 30 Minuten, Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn ≥ 30 Minuten und Gesamtschlafdauer $\leq 6,5$ Stunden. Vor Studieneinschluss mussten die Kriterien zur Schlafquantität mittels Polysomnografie (PSG) an 2 Nächten bestätigt werden. Patientinnen und Patienten, die innerhalb 1 Monats vor Studienbeginn eine CBT erhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Auch während der Studie waren eine CBT und andere psychologische Therapien, ausgenommen allgemeine Ratschläge zur Schlafhygiene, nicht erlaubt.

Es ist anzumerken, dass Patientinnen und Patienten ausgeschlossen waren, welche psychiatrische oder neurologische Erkrankungen aufwiesen, die Auswirkungen auf den Schlaf, die motorische Leistungsfähigkeit oder Wahrnehmung haben können (darunter Parkinson, Prädemenz, Demenz, andere neurodegenerative Erkrankungen und Schlaganfall).

Die Studie umfasst eine 2- bis maximal 4-wöchige Screeningphase, eine 4-wöchige doppelblinde Behandlungsphase und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase.

Insgesamt wurden in der Studie 360 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1:1:1 zufällig einer Behandlung mit verschiedenen Dosierungen von Daridorexant (5 mg [N = 60], 10 mg [N = 59], 25 mg [N = 60], 50 mg [N = 61]), 10 mg Zolpidem (N = 60) oder Placebo (N = 60) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht. Für die vorliegende Bewertung werden entsprechend der jeweiligen Fachinformation [10,11] die Behandlungsarme mit 50 mg Daridorexant bzw. 10 mg Zolpidem betrachtet.

Wie in der Dossierbewertung A22-123 [1] beschrieben, wick die Behandlung in der Studie 201 teils von den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation ab. Die Behandlungsdauer mit Daridorexant soll gemäß Fachinformation [11] so kurz wie möglich sein und die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung innerhalb von 3 Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen beurteilt werden. Laut Studienprotokoll war die Behandlung mit Daridorexant jedoch über einen vorgegebenen Zeitraum von 4 Wochen festgelegt. Da die Zweckmäßigkeit innerhalb der ersten 3 Monate beurteilt werden soll und die Behandlung insgesamt nur 1 Monat umfasst, ist es letztlich unklar, ob, und wenn ja, wie viele Patientinnen und Patienten kürzer oder länger als erforderlich behandelt worden sind. Auch die Dauer der Behandlung mit Zolpidem soll gemäß Fachinformation [10] so kurz wie möglich sein, im Gegensatz zu Daridorexant soll sie aber einschließlich einer schrittweisen Absetzphase 4 Wochen nicht überschreiten. Laut Studienprotokoll war die Behandlung jedoch – analog zu Daridorexant – über einen festen Zeitraum von 4 Wochen geplant. Zudem liegen weder in Modul 4 A noch in den Studienunterlagen Informationen über die Durchführung einer schrittweisen Absetzphase vor. Die möglichen Auswirkungen der in der Studie vorgeschriebenen Behandlungsdauer und der fehlenden Absetzphase (bspw. Rebound-Effekt) für die Patientinnen und Patienten sind unklar.

Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

Patientencharakteristika

Tabelle 4 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Studie 201.

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem

| Studie Charakteristikum Kategorie | Daridorexant N ^a = 61 | Zolpidem N ^a = 60 |
|--|-------------------------------------|---------------------------------|
| Studie 201 | | |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 45 (12) | 44 (12) |
| Geschlecht [w/m], % | 64/36 | 63/37 |
| Abstammung, n (%) | | |
| afroamerikanisch | 5 (8) | 6 (10) |
| kaukasisch | 56 (92) | 54 (90) |
| Insomnia Severity Index (ISI), MW (SD) | 21,1 (2,7) | 21,3 (2,9) |
| Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD) | k. A. | k. A. |
| Vorbehandlung mit einer CBT ^b , n (%) | k. A. | k. A. |
| medizinische Vorgeschichte (erfasst als SOC/PT ^c), n (%) | | |
| psychiatrische Erkrankungen (SOC) | 7 (11) | 6 (10) |
| Tabakmissbrauch (PT) | 4 (7) | 3 (5) |
| Depression (PT) | 2 (3) | 3 (5) |
| Drogenmissbrauch (PT) | 1 (2) | 0 (0) |
| Arzneimittelabhaengigkeit (PT) | 0 (0) | 1 (2) |
| Therapieabbruch, n (%) | 3 (5) | 1 (2) |
| Studienabbruch, n (%) | 0 (0) | 2 (3) |
| a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. Patientinnen und Patienten, die innerhalb 1 Monats vor Studienbeginn eine CBT erhielten, waren in der Studie ausgeschlossen c. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CBT: kognitive Verhaltenstherapie; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; w: weiblich | | |

Die wesentlichen demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Studie sind weitgehend ausgeglichen zwischen den

Studienarmen. Angaben zu der Krankheitsdauer oder zur erfolgten Vorbehandlung mit einer CBT liegen nicht vor. Etwa 10 % der Patientinnen und Patienten gaben psychiatrische Erkrankungen in ihrer medizinischen Vorgeschichte an, wobei es sich bei 3 % bzw. 5 % um eine Depression handelte. Angaben zu Begleiterkrankungen liegen nicht vor.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 5 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 5: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---------------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patientinnen und Patienten | Behandelnde Personen | | | |
| Studie 201 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | | |

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Schweregrad der Schlaflosigkeit erhoben mittels ISI
 - Wachheit am Tag erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des Schlaftagebuchs (SDQ) (VASDAY)
 - Schlaftiefe erhoben mit der VAS des SDQ (VASDEPTH)
 - Tagesaktivität erhoben mit der VAS des SDQ (VASFUNC)
 - Schlafqualität erhoben mit der VAS des SDQ (VASQUAL)
 - morgendliche Schläfrigkeit erhoben mit der VAS des SDQ (VASSLEEP)

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - für diesen Endpunkt wurden keine Daten erhoben
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Entzugerscheinungen
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 6 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem

| Studie | Endpunkte | | | | | | | | | | | |
|---|------------------|---------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---|------------------------------------|------|-------------------|---------------------|-------------------|
| | Gesamtmortalität | Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI) | Wachheit am Tag (SDQ-VAS VASDAY) | Schlaf tiefe (SDQ-VAS VASDEPTH) | Tagesaktivität (SDQ-VAS VASFUNC) | Schlafqualität (SDQ-VAS VASQUAL) | morgendliche Schläfrigkeit (SDQ-VAS VASSLEEP) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | SUEs | Abbruch wegen UEs | Entzugerscheinungen | spezifische UEs |
| Studie 201 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | nein ^a | ja | ja | nein ^b | nein ^c |
| a. Endpunkt nicht erhoben b. keine verwertbaren Daten vorhanden, zur Begründung siehe folgenden Fließtext c. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert. | | | | | | | | | | | | |
| ISI: Insomnia Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDQ: Schlaftagebuch; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala | | | | | | | | | | | | |

Endpunkte zur Morbidität

Insomnia Severity Index (ISI)

In der Studie 201 wurde der Schweregrad der Schlaflosigkeit anhand des ISI erhoben und zugleich als Einschlusskriterium (ISI-Wert ≥ 15 Punkte) verwendet. Der ISI ist ein etabliertes

und hinreichend valides Instrument zur Messung des Schweregrads von Schlaflosigkeit [12-15]. Dieses umfasst die folgenden 7 Items: Schwierigkeit einzuschlafen, Schwierigkeit durchzuschlafen, Problem am Morgen zu früh aufzuwachen, Zufriedenheit mit aktuellem Schlafverhalten, Einfluss der Schlafprobleme auf Alltagsfunktionen, Wahrnehmung des Schlafproblems durch Mitmenschen und Besorgnis/Bedrücktheit wegen gegenwärtiger Schlafprobleme. Die 7 Items werden jeweils auf einer 5-stufigen Likert-Skala bewertet, wobei höhere Werte einen größeren Schweregrad anzeigen (0 = keine Beeinträchtigung, 4 = sehr schwer / sehr beeinträchtigend) [16]. Die Item-Werte werden addiert, so dass sich ein Gesamtwert von 0 bis 28 ergibt [15]. Ein höherer Gesamtwert spiegelt somit einen höheren Schweregrad der Insomnie wider (0 bis 7 Punkte: keine Insomnie, 8 bis 14 Punkte: unterschwellige Insomnie, 15 bis 21 Punkte: moderate Insomnie und 22 bis 28 Punkte: schwere Insomnie).

Die Studienteilnehmenden füllten den ISI 2-mal aus: zu Beginn der Screeningphase (Visite 1) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Visite 5). Der pU legt als Auswertung die Veränderung des ISI-Gesamtwerts zwischen Ausgangswert (Visite 1) und Behandlungsende nach 4 Wochen (Visite 5) vor. Diese Auswertung wird für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Krankheitssymptomatik, selbst berichtete Schlafparameter anhand des SDQ

Den Patientinnen und Patienten wurde in der Studie 201 zu Beginn der Screeningphase (Visite 1) ein Schlaftagebuch (SDQ) ausgehändigt, welches sie täglich bis zu Woche 4 (Visite 6) elektronisch ausfüllen sollten. Zwischen Visite 1 und Visite 2 sowie zwischen Visite 2 und Randomisierung mussten die Patientinnen und Patienten an ≥ 7 konsekutiven Tagen ihr Schlafverhalten vollständig dokumentieren. Der Zeitraum zwischen Visite 2 und Randomisierung wurde zur Ermittlung der Werte zu Studienbeginn verwendet. Im weiteren Studienverlauf wurden wöchentliche Mittelwerte berechnet, sofern Daten an mindestens 3 Tagen einer Woche vorlagen. Das Schlaftagebuch enthält jeweils einen Fragebogen für den Morgen und einen für den Abend. Diese enthalten sowohl Fragen zur patientenberichteten Erhebung der Schlafquantität wie auch eine Einschätzung zur Belastung durch die Schlafstörungen mittels verschiedener visueller Analogskalen: In der morgendlichen Messung 3 und in der abendlichen Messung 2 Erhebungen per VAS.

Mit der jeweiligen VAS bewerten die Patientinnen und Patienten morgens ihre empfundene Schlafqualität, Schlaftiefe und morgendliche Schläfrigkeit und abends ihre empfundene Wachheit am Tag und ihre Tagesaktivität. Für die Bewertung werden die mittels der verschiedenen VAS erhobenen Ergebnisse herangezogen und Behandlungseffekte zum Zeitpunkt 4 Wochen angegeben. Aufgrund der täglich von den Patientinnen und Patienten selbst bewerteten empfundenen nächtlichen Schlafqualität bzw. empfundenen Wachheit tagsüber ergibt sich eine unmittelbare Patientenrelevanz.

Die einzelnen Fragen zur Schlafquantität des Fragebogens am Morgen erfassen insbesondere Zeitpunkte und Zeitspannen wie beispielsweise den Zeitpunkt des Zubettgehens, die Dauer der Wachphasen, die Aufwachzeit und die Gesamtschlafdauer der vorangegangenen Nacht. Anhand der von der Patientin / dem Patienten angegebenen Zeiten werden die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn, der verzögerte Schlafbeginn und die Gesamtschlafdauer erfasst. Mit den einzelnen Fragen des Fragebogens am Abend werden die Häufigkeit bzw. Dauer der Schlafphasen tagsüber dokumentiert.

Die mittels der beiden Fragebogen (am Morgen und am Abend) patientenberichteten Endpunkte zur Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn, Einschlaf latenz und Gesamtschlafdauer erfassen ausschließlich die Schlafquantität. Es ist unklar, inwiefern diese Schlafparameter direkte Rückschlüsse auf die Schlafqualität zulassen, daher werden die Auswertungen dieser Endpunkte für den Behandlungseffekt zum Zeitpunkt 4 Wochen ergänzend in Anhang B dargestellt.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass in der Studie 201 zur Charakterisierung der quantitativen Schlafparameter zudem eine Messung mittels PSG vorgenommen wurde. Die Aufzeichnung startete nach Ausschalten des Lichts (innerhalb von 30 Minuten der gewohnten Schlafenszeit) und erfolgte für 8 Stunden alle 30 Sekunden bis zum Einschalten des Lichts. Anhand der PSG wurden die gleichen Endpunkte zur Schlafquantität erhoben, wie mit den oben erwähnten Fragebogen. Diese werden ebenfalls ergänzend in Anhang B dargestellt.

Endpunkte zu Nebenwirkungen

Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit), bewertet anhand des Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire (BWSQ)

Der BWSQ ist ein Fragebogen zur Einschätzung von Benzodiazepin-Entzugssymptomen durch die Patientin / den Patienten selbst oder durch das medizinische Personal [17]. Der Fragebogen setzt sich aus 20 Items zu Symptomen zusammen, wobei in der Studie 201 die Frage nach „Schütteln oder Zittern“ versehentlich nicht enthalten war. Die Patientin / der Patient bewertet jeweils, ob das Symptom schwer (2 Punkte), moderat (1 Punkt) oder nicht vorhanden (0 Punkte) ist. Die Patientinnen und Patienten füllten den Fragebogen selbst zu den Visiten 2, 4, 5 und der Visite 6 aus. Als Auswertung legt der pU die Veränderungen im BWSQ-Gesamtscore und in den Einzelsymptomen von Visite 5 (entspricht dem Behandlungsende) zu Visite 6 (entspricht dem Behandlungsende + 1 Tag) vor. Der pU geht in Modul 4 A nicht darauf ein, welche Auswirkungen das Fehlen der Frage auf die Interpretation des Gesamtscores hat. Auch legt der pU keine Quellen vor, aus denen hervorgeht, dass der BWSQ für den Einsatz von Daridorexant bzw. Zolpidem, welches keine Benzodiazepine sind, geeignet ist. Darüber hinaus ist es fragwürdig, die Entzugssymptome lediglich 1 Tag nach Absetzen der Studienmedikation zu erheben. Gemäß Fachinformation [10] soll Zolpidem schrittweise abgesetzt werden. Es scheint nicht sinnvoll, die Entzugssymptome ohne Einhaltung der

schrittweisen Absetzphase von Zolpidem zu erfassen. Der BWSQ wird für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Anmerkungen zu weiteren Endpunkten der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen

In seine Bewertung hat der pU eine Reihe von weiteren Endpunkten und Instrumenten zur Erhebung der Morbidität bzw. der Nebenwirkungen eingeschlossen und diese als patientenrelevant bzw. validiert eingestuft. Diese werden nachfolgend kommentiert.

Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (Sheehan Disability Scale [SDS])

Der pU zieht für seine Nutzenbewertung Ergebnisse zur SDS als Endpunkt der Kategorie Morbidität heran und begründet dies damit, dass die Gültigkeit (Validität) und Zuverlässigkeit (Reliabilität) der SDS in mehreren Studien untersucht wurde. Allerdings wurde die SDS als generisches Instrument zur Untersuchung der funktionellen Beeinträchtigung in den Lebensbereichen Arbeit, soziales Leben und Familienleben bei Patientinnen und Patienten mit psychischen Erkrankungen entwickelt [18,19]. Die Validität wurde nicht bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Insomnie untersucht. Daher ist die SDS im Anwendungsgebiet der chronischen Insomnie nicht validiert. Vielmehr wurden Patientinnen und Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, die Auswirkungen auf den Schlaf, die motorische Leistungsfähigkeit oder Wahrnehmung haben können, aus der Studie 201 ausgeschlossen. Lediglich etwa 10 % der Patientinnen und Patienten wiesen in ihrer medizinischen Vorgeschichte psychiatrische Erkrankungen auf (siehe auch Tabelle 4). Die mittels der SDS erhaltenen Ergebnisse werden daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen

Zur Einschätzung des Residualeffekts am nächsten Morgen verwendet der pU den Digit Symbol Substitution Test und ordnet die Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen zu. Laut pU können mithilfe dieses kognitiven Funktionstests beispielsweise Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, der motorischen Geschwindigkeit und des Gedächtnisses unabhängig von ihrer Art und Ursache oder Veränderungen bei den Erkrankten erkannt werden. Zudem sei der Test sowohl für das Vorhandensein einer kognitiven Dysfunktion als auch für Veränderungen der kognitiven Funktion in einem breiten Spektrum von Studienpopulationen empfindlich. Allerdings legt der pU keine Quellen vor, aus denen hervorgeht, dass dieser Test für den Einsatz bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Insomnie validiert ist. Der Digit Symbol Substitution Test wird daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 7 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der berücksichtigten Endpunkte.

Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem

| Studie | Studienebene | Endpunkte | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------|------------------|---------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---|------------------------------------|--------------|-------------------|---------------------|-----------------|---|
| | | Gesamtmortalität | Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI) | Wachheit am Tag (SDQ-VAS VASDAY) | Schlafentiefe (SDQ-VAS VASDEPTH) | Tagesaktivität (SDQ-VAS VASFUNC) | Schlafqualität (SDQ-VAS VASQUAL) | morgendliche Schläfrigkeit (SDQ-VAS VASSLEEP) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | SUEs | Abbruch wegen UEs | Entzugsercheinungen | spezifische UEs | |
| Studie 201 | N | N | N | N | N | N | N | N | N | ^a | N | N | ^b | - |
| a. Endpunkt nicht erhoben b. keine verwertbaren Daten vorhanden, zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.1 ISI: Insomnia Severity Index; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDQ: Schlaftagebuch; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala | | | | | | | | | | | | | | |

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte als niedrig eingestuft.

2.2.3 Ergebnisse

Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 8 und Tabelle 9 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Daridorexant gegenüber Zolpidem zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Tabellen zu häufigen UEs, häufigen SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang A dargestellt. Ergänzende Ergebnisse zu den Morbiditätspunkten der empfundenen und gemessenen Gesamtschlafdauer, Einschlafzeit und Gesamtdauer der Wachphase nach Schlafbeginn sind in Anhang B dargestellt. Zusätzlich befinden sich für patientenberichtete Endpunkte Abbildungen zum zeitlichen Verlauf der Mittelwerte je nach Behandlungsarm in Anhang C.

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Daridorexant | | Zolpidem | | Daridorexant vs. Zolpidem RR [95 %-KI]; p-Wert |
|--|---------------------------------------|--|----------|--|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Studie 201 | | | | | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamt mortalität ^a | 61 | 0 (0) | 60 | 0 (0) | – |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UEs (ergänzend dargestellt) ^b | 61 | 21 (34,4) | 60 | 24 (40,0) | – |
| SUEs | 61 | 1 (1,6) | 60 | 0 (0) | – ^c ; 0,529 ^d |
| Abbruch wegen UEs | 61 | 1 (1,6) | 60 | 1 (1,7) | 0,98 [0,06; 15,37]; 0,991 |
| Entzugserscheinungen | keine verwertbaren Daten ^e | | | | |
| <p>a. Erfassung der Todesfälle im Rahmen der Erhebung zu den Nebenwirkungen</p> <p>b. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 A und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Modul 5.</p> <p>c. keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p> <p>d. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [20])</p> <p>e. zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.1</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | | | | |

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Daridorexant | | | Zolpidem | | | Daridorexant vs. Zolpidem |
|---|----------------|---|---|----------------|--|--|---|
| | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung zu Behandlung sende MW (SD) | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung zu Behandlung ende MW (SD) | MD [95 %-KI]; p-Wert ^b |
| Studie 201 | | | | | | | |
| Morbidity | | | | | | | |
| Schweregrad der Insomnie (ISI) ^c | 55 | 21,2 (2,7) | -8,5 (6,3) | 56 | 21,2 (2,7) | -9,0 (5,0) | 0,54 [-1,58; 2,67]; 0,613 ^d |
| Wachheit am Tag (SDQ-VAS VASDAY) ^e | 57 | 32,8 (20,1) | 16,0 (15,9) | 59 | 32,4 (17,7) | 17,3 (17,9) | -2,02 [-7,95; 3,9]; 0,501 |
| Schlaf tiefe (SDQ- VAS VASDEPTH) ^e | 57 | 30,2 (17,3) | 20,1 (17,6) | 59 | 31,8 (15,9) | 20,5 (17,4) | -1,9 [-8,08; 4,28]; 0,545 |
| Tagesaktivität (SDQ-VAS VASFUNC) ^e | 57 | 33,6 (20,5) | 17,1 (16,6) | 59 | 34,3 (17,0) | 16,6 (17,3) | -0,62 [-6,54; 5,31]; 0,838 |
| Schlafqualität (SDQ-VAS VASQUAL) ^e | 57 | 30,5 (17,9) | 20,9 (17,7) | 59 | 31,6 (15,8) | 19,3 (15,6) | 0,23 [-5,77; 6,23]; 0,939 |
| morgendliche Schläfrigkeit (SDQ- VAS VASSLEEP) ^e | 57 | 30,2 (19,7) | 17,0 (17,6) | 59 | 32,1 (16,9) | 16,2 (15,8) | -0,87 [-6,51; 4,78]; 0,762 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben | | | | | |
| <p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Effekt, KI und p-Wert: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) adjustiert bezüglich Baseline, Geschlecht und Wechselwirkung von Zeit und Behandlung.</p> <p>c. Werte zu Studienbeginn beziehen sich auf die Visite 1 zu Beginn der Screeningphase. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 28).</p> <p>d. Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.</p> <p>e. Durch die Patientin oder den Patienten berichtete Schlafparameter anhand des SDQ; Werte zu Studienbeginn beziehen sich auf den MW der Einträge zwischen der Screeningphase (Visite 2) und Randomisierung (Visite 3) über 7 konsekutive Tage; erhoben bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Woche 4); wöchentlicher MW der Woche wird berechnet, wenn Daten an ≥ 3 Tagen vorliegen. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>ISI: Insomnia Severity Index; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDQ: Schlafstagebuch; VAS: visuelle Analogskala</p> | | | | | | | |

Mortalität

In der Studie 201 traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf.

Morbidität

Schweregrad der Insomnie (ISI)

Für den Endpunkt Schweregrad der Insomnie erhoben mittels ISI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Wachheit am Tag (SDQ-VAS VASDAY), Schlaftiefe (SDQ-VAS VASDEPTH), Tagesaktivität (SDQ-VAS VASFUNC), Schlafqualität (SDQ-VAS VASQUAL), morgendliche Schläfrigkeit (SDQ-VAS VASSLEEP)

Für die Endpunkte Wachheit am Tag (SDQ-VAS VASDAY), Schlaftiefe (SDQ-VAS VASDEPTH), Tagesaktivität (SDQ-VAS VASFUNC), Schlafqualität (SDQ-VAS VASQUAL) und morgendliche Schläfrigkeit (SDQ-VAS VASSLEEP) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 201 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Entzugserscheinungen

Für den Endpunkt Entzugserscheinungen liegen in der Studie 201 keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.2.1).

2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Auswertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Schweregrad des ISI (ISI-Wert ≤ 22 vs. > 22)

Die Subgruppenanalyse nach Geschlecht war präspezifiziert. Es lagen keine Subgruppenanalysen zum Alter vor. Dies begründet der pU damit, dass in der Studie 201 keine Erwachsenen ≥ 65 Jahre eingeschlossen waren.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.4 Zusammenfassung

Insgesamt zeigen sich weder Vor- noch Nachteile für Daridorexant im Vergleich zu Zolpidem.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daridorexant (Insomnie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 15.02.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-123_daridorexant_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Idorsia Pharmaceuticals Germany. Daridorexant (QUVIVIQ); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 28.03.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/900/#dossier>.
3. Idorsia Pharmaceuticals Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1512: Daridorexant (Insomnie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/900/#beschlusse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Daridorexant (D-891): mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2023 [Zugriff: 14.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-900/2023-03-27_Wortprotokoll_Daridorexant_D-891.pdf.
5. Actelion Pharmaceuticals. Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, active-reference, parallel-group, polysomnography dose-response study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult subjects with insomnia disorder; study AC-078A201; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2018.
6. Idorsia Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of ACT-541468 in Adult Subjects With Insomnia Disorder [online]. 2020 [Zugriff: 09.01.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02839200>.
7. Actelion Pharmaceuticals. Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference, parallel-group, polysomnography dose response study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult subjects with insomnia disorder [online]. [Zugriff: 09.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000826-21.
8. Dauvilliers Y, Zammit G, Fietze I et al. Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder. Ann Neurol 2020; 87(3): 347-356. <https://dx.doi.org/10.1002/ana.25680>.

9. Erratum to "Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder". *Ann Neurol* 2020; 88(3): 647-651. <https://dx.doi.org/10.1002/ana.25801>.
10. Sanofi-Aventis Deutschland. Stilnox [online]. 2021 [Zugriff: 17.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Idorsia Pharmaceuticals Deutschland. QUVIVIQ 25 mg/50 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 17.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Morin CM, Belleville G, Belanger L et al. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep* 2011; 34(5): 601-608. <https://dx.doi.org/10.1093/sleep/34.5.601>.
13. Dieck A, Morin CM, Backhaus J. A German version of the insomnia severity index. *Somnologie* 2018; 22(1): 27-35.
14. Cerri LQ, Justo MC, Clemente V et al. Insomnia Severity Index: A reliability generalisation meta-analysis. *J Sleep Res* 2023: e13835. <https://dx.doi.org/10.1111/jsr.13835>.
15. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001; 2(4): 297-307. [https://dx.doi.org/10.1016/s1389-9457\(00\)00065-4](https://dx.doi.org/10.1016/s1389-9457(00)00065-4).
16. Morin CM. Insomnia Severity Index (ISI) [online]. 2023 [Zugriff: 01.04.2023]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/insomnia-severity-index>.
17. Tyrer P, Murphy S, Riley P. The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire. *J Affect Disord* 1990; 19(1): 53-61. [https://dx.doi.org/10.1016/0165-0327\(90\)90009-w](https://dx.doi.org/10.1016/0165-0327(90)90009-w).
18. Sheehan KH, Sheehan DV. Assessing treatment effects in clinical trials with the discriminant metric of the Sheehan Disability Scale. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23(2): 70-83. <https://dx.doi.org/10.1097/YIC.0b013e3282f2b4d6>.
19. Sheehan DV, Svedsater H, Locklear JC et al. Effects of extended-release quetiapine fumarate on long-term functioning and sleep quality in patients with Generalized Anxiety Disorder (GAD): data from a randomized-withdrawal, placebo-controlled maintenance study. *J Affect Disord* 2013; 151(3): 906-913. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.07.037>.
20. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 10: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|------------------------|
| | Daridorexant N = 61 | Zolpidem N = 60 |
| Studie 201 | | |
| Gesamtrate UEs^c | 21 (34,4) ^d | 24 (40,0) ^d |
| General disorders and administration site conditions ^c | 0 (0,0) | 6 (10,0) |
| Gastrointestinal disorders | 4 (6,6) ^d | 9 (15,0) |
| Nervous system disorders | 9 (14,8) ^d | 11 (18,3) ^d |
| Headache | 5 (8,2) ^d | 6 (10,0) ^d |
| <p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus dem Studienbericht übernommen c. enthält Ereignisse der Grunderkrankung d. Unerklärte Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 A und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Modul 5. Die Angabe für die Gesamtrate UEs in Modul 4 A lautete 20 vs. 22 Patientinnen und Patienten.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Tabelle 11: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|--------------------|
| | Daridorexant N = 61 | Zolpidem N = 60 |
| Studie 201 | | |
| Gesamtrate SUEs^b | 1 (1,6) | 0 (0,0) |
| <p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. Unter den SUEs erfüllten keine SOC's und PT's gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Tabelle 12: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|--------------------|
| | Daridorexant N = 61 | Zolpidem N = 60 |
| Studie 201 | | |
| Gesamtrate Abbrüche wegen UEs | 1 (1,6) | 1 (1,7) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 1 (1,6) | 0 (0,0) |
| Angioödem | 1 (1,6) | 0 (0,0) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 0 (0,0) | 1 (1,7) |
| Angst | 0 (0,0) | 1 (1,7) |
| <p>a. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Anhang B Ergänzende Darstellung der Ergebnisse

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Zolpidem

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Daridorexant | | | Zolpidem | | | Daridorexant vs. Zolpidem |
|--|----------------|--|--|----------------|--|--|--------------------------------------|
| | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung zu Behandlungs- ende MW (SD) | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung zu Behandlungs- ende MW (SD) | MD [95 %-KI]; p-Wert ^b |
| Studie 201 | | | | | | | |
| Morbidity | | | | | | | |
| Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn ^c (Minuten) | 58 | 95,1 (32,3) | -47,0 (34,0) | 59 | 99,3 (39,1) | -37,1 (36,9) | -12,1 [-22,4; -1,8]; 0,021 |
| patientenberichtete Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn ^d (Minuten) | 49 | 81,3 (48,7) | -35,5 (37,5) | 48 | 78,6 (42,9) | -29,1 (27,3) | -3,4 [-13,5; 6,7]; 0,505 |
| Einschlaf latenz ^c (Minuten) | 58 | 70,2 (30,8) | -35,7 (37,6) | 59 | 73,0 (35,0) | -45,8 (37,8) | 7,9 [-0,04; 15,8]; 0,051 |
| patientenberichteter verzögerter Schlafbeginn ^d (Minuten) | 57 | 58,3 (30,8) | -23,7 (24,1) | 59 | 51,6 (25,0) | -20,0 (19,3) | 0,13 [-5,7; 6,0]; 0,964 |
| Gesamtschlafdauer ^c (Minuten) | 58 | 321,7 (46,0) | 80,8 (53,4) | 59 | 316,3 (55,3) | 78,7 (54,0) | 5,4 [-7,7; 18,6]; 0,416 |
| patientenberichtete Gesamtschlafdauer ^{d, e} (Minuten) | 57 | 316,1 (49,3) | 77,4 (58,7) | 59 | 321,9 (53,0) | 53,2 (35,5) | 21,5 [5,7; 37,3]; 0,008 |
| <p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Effekt, KI und p-Wert: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) adjustiert bezüglich Baseline, Geschlecht und Wechselwirkung von Zeit und Behandlung.</p> <p>c. erhoben mittels PSG, MW von jeweils 2 konsekutiven Nächten; Werte zu Studienbeginn beziehen sich auf die PSG Messung während der Screeningphase zwischen Tag 14 und Tag 6 vor Randomisierung (Visite 2); letzte PSG Messung erfolgte zu Woche 4 (Tag 28 und Tag 29)</p> <p>d. durch die Patientin oder den Patienten berichtete Schlafparameter anhand des SDQ; Werte zu Studienbeginn beziehen sich auf den MW der Einträge zwischen der Screeningphase (Visite 2) und Randomisierung (Visite 3) über 7 konsekutive Tage; erhoben bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Woche 4); wöchentlicher MW der Woche wird berechnet, wenn Daten an ≥ 3 Tagen vorliegen</p> <p>e. Der pU legt für den Endpunkt eine zusätzliche Responderanalyse für die Veränderung der Schlafdauer um 55 Minuten pro Nacht vor. Da das Responsekriterium (Veränderung ≥ 55 Minuten) nicht präspezifiziert war, wird die Responderanalyse nicht dargestellt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PSG: Polysomnografie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDQ: Schlaftagebuch</p> | | | | | | | |

Anhang C Abbildungen zu den mittleren Beobachtungswerten im zeitlichen Verlauf je nach Behandlungsarm

C.1 Morbidität – patientenberichtete Endpunkte

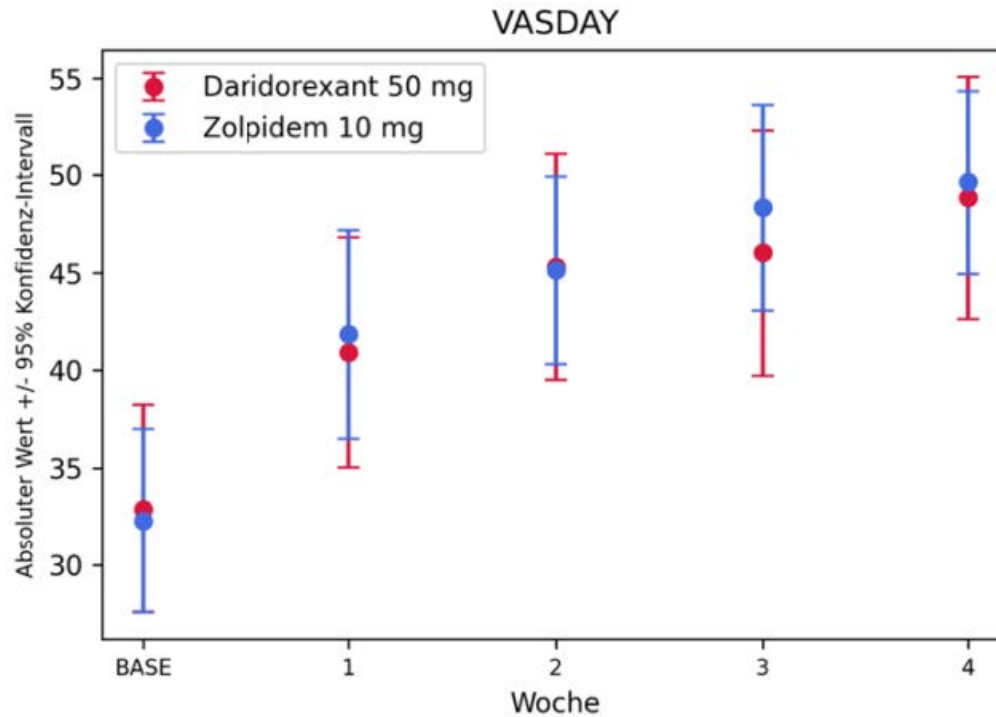


Abbildung 1: Mittelwerte der Beobachtungen mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen im zeitlichen Verlauf für den Endpunkt Wachheit am Tag (SDQ-VAS VASDAY) je nach Behandlungsarm in der Studie 201

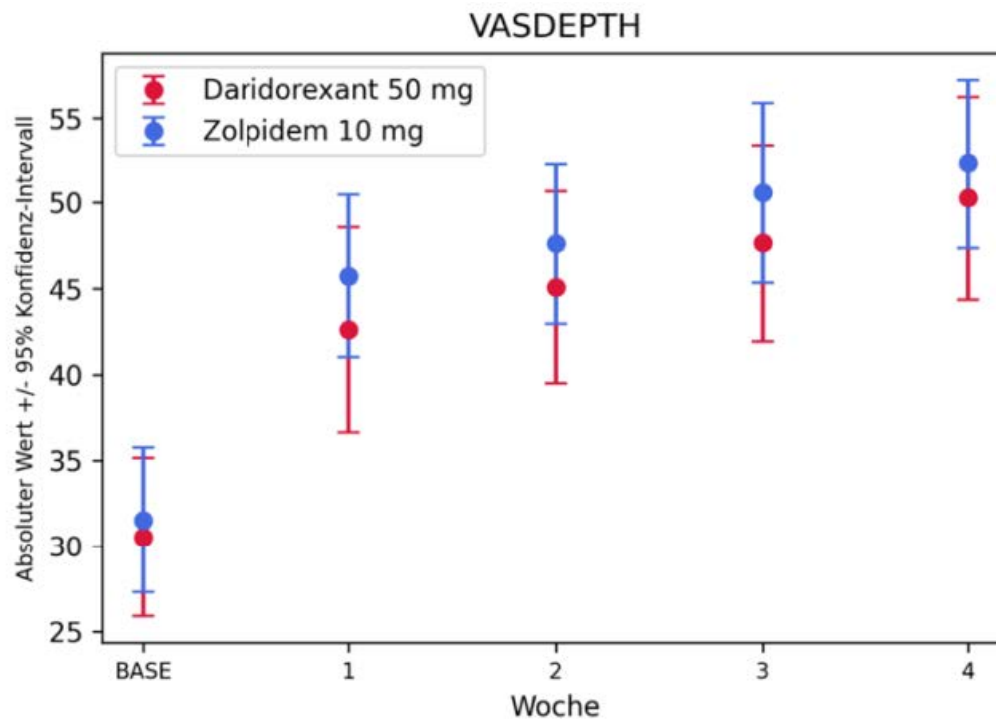


Abbildung 2: Mittelwerte der Beobachtungen mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen im zeitlichen Verlauf für den Endpunkt Schlaftiefe (SDQ-VAS VASDEPTH) je nach Behandlungsarm in der Studie 201

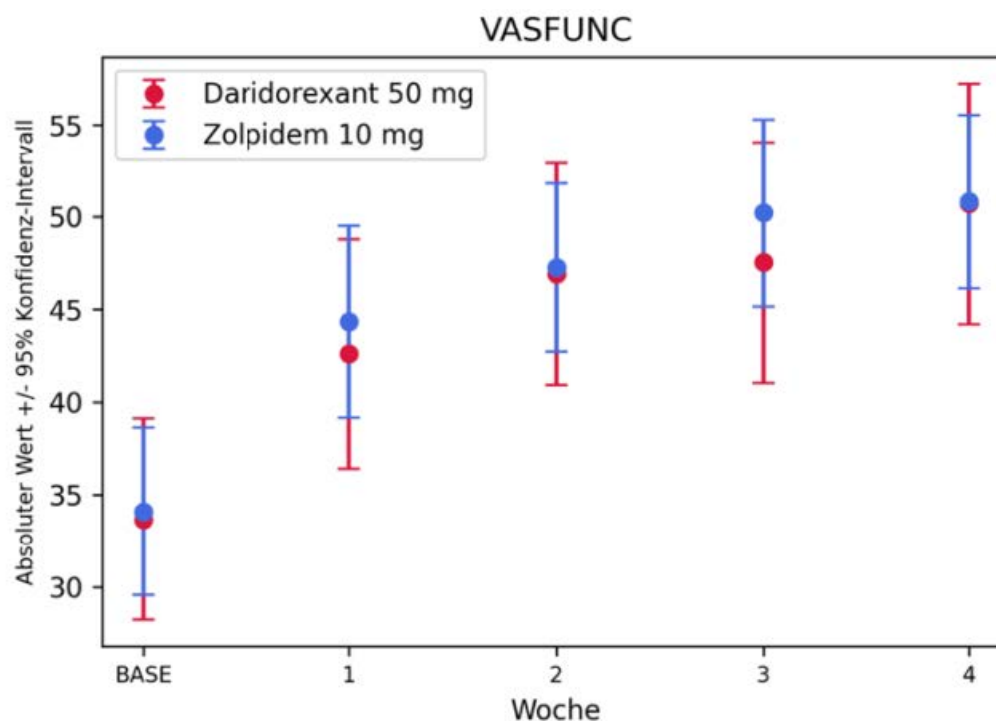


Abbildung 3: Mittelwerte der Beobachtungen mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen im zeitlichen Verlauf für den Endpunkt Tagesaktivität (SDQ-VAS VASFUNC) je nach Behandlungsarm in der Studie 201

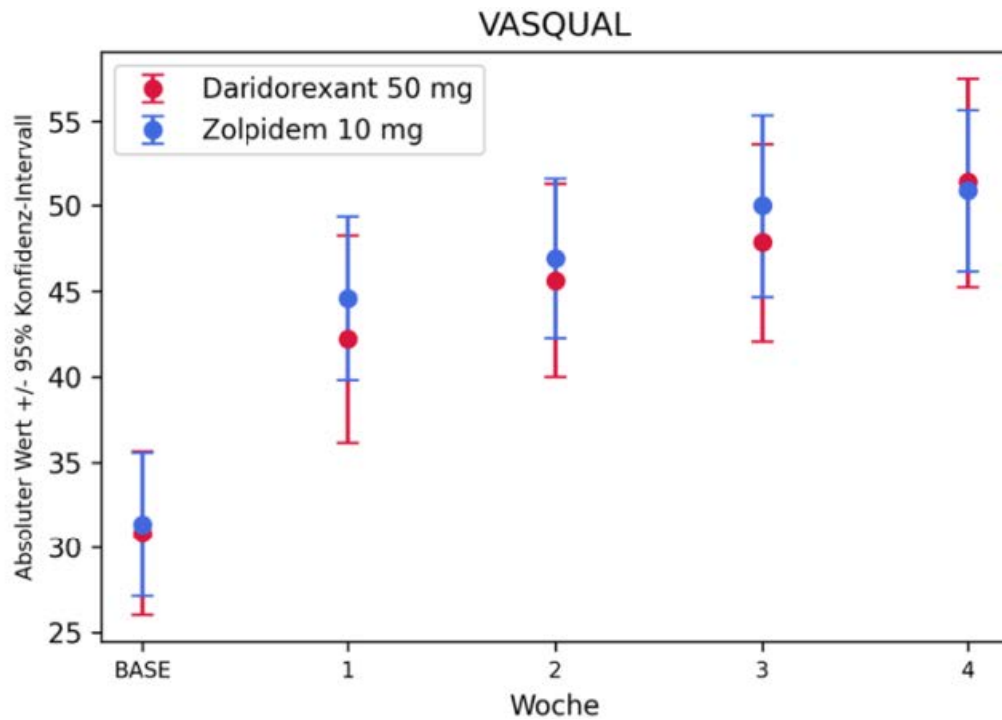


Abbildung 4: Mittelwerte der Beobachtungen mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen im zeitlichen Verlauf für den Endpunkt Schlafqualität (SDQ-VAS VASQUAL) je nach Behandlungsarm in der Studie 201

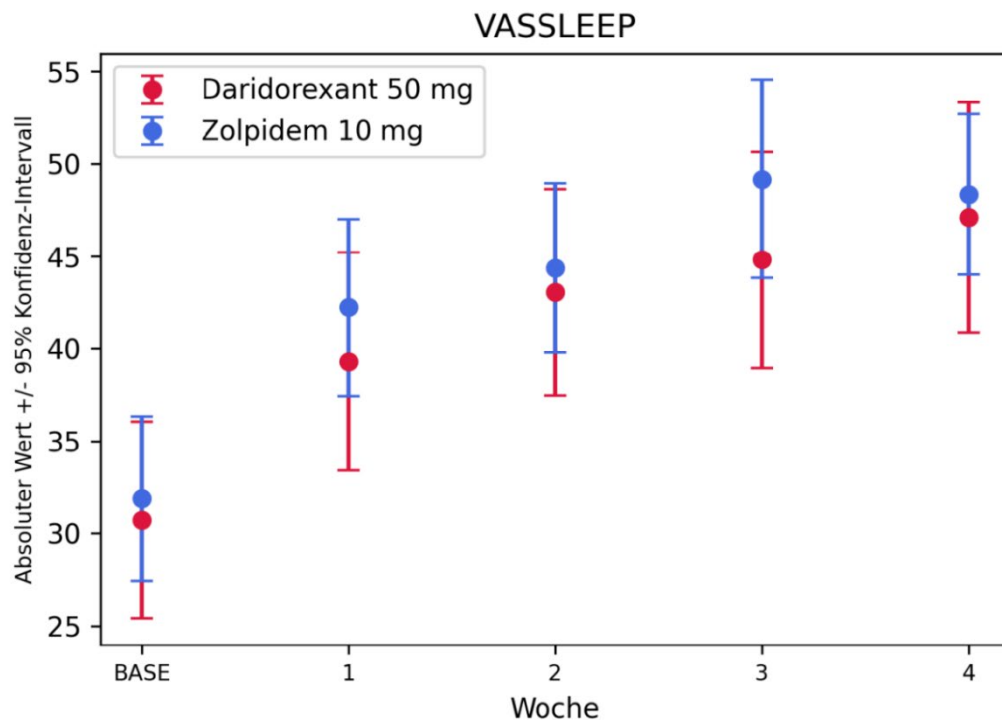


Abbildung 5: Mittelwerte der Beobachtungen mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen im zeitlichen Verlauf für den Endpunkt morgendliche Schläfrigkeit (SDQ-VAS VASSLEEP) je nach Behandlungsarm in der Studie 201

C.2 Morbidität – ergänzend dargestellte patientenberichtete Endpunkte

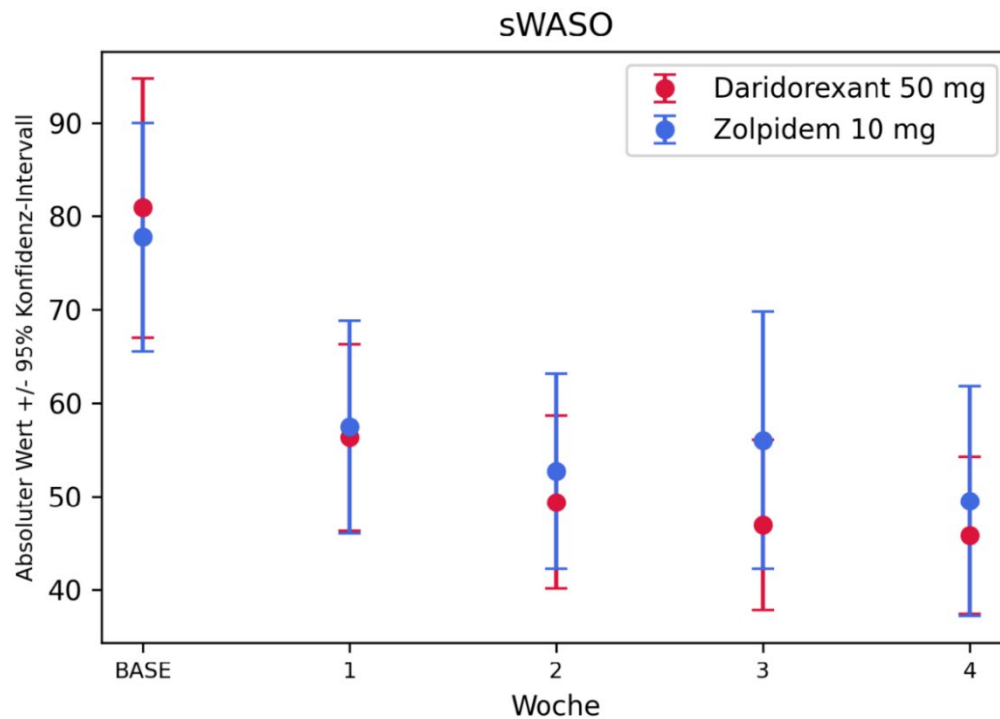


Abbildung 6: Mittelwerte der Beobachtungen mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen im zeitlichen Verlauf für den ergänzend dargestellten Endpunkt patientenberichtete Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn je nach Behandlungsarm in der Studie 201

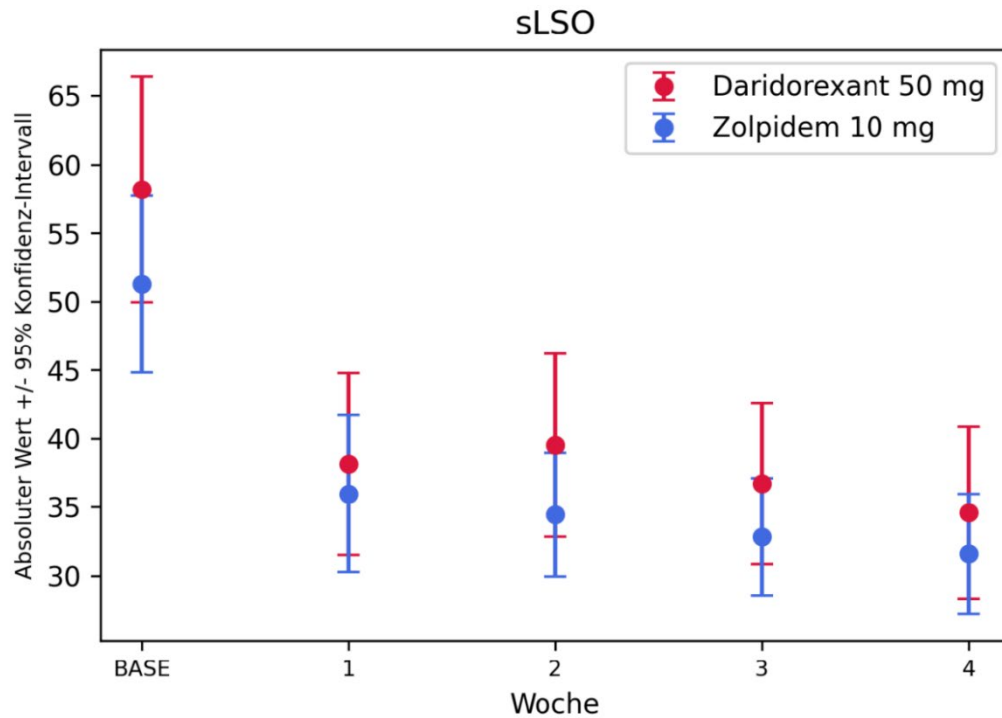


Abbildung 7: Mittelwerte der Beobachtungen mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen im zeitlichen Verlauf für den ergänzend dargestellten Endpunkt patientenberichteter verzögerter Schlafbeginn je nach Behandlungsarm in der Studie 201

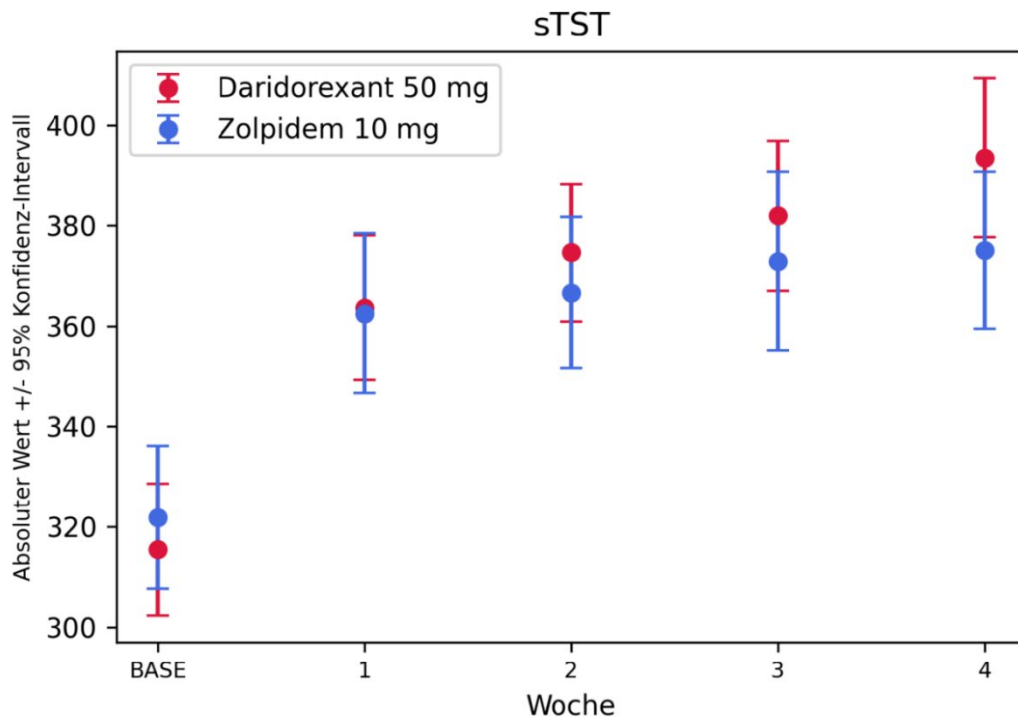


Abbildung 8: Mittelwerte der Beobachtungen mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen im zeitlichen Verlauf für den ergänzend dargestellten Endpunkt patientenberichtete Gesamtschlafdauer je nach Behandlungsarm in der Studie 201