

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Daridorexant (D-1047)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 8. Juli 2024  
von 13:29 Uhr bis 14:37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH (Idorsia):**

Frau Dr. Kleylein-Sohn

Herr Dr. Goertz

Herr Dr. Wegener

Herr Löchle

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Eisai GmbH (Eisai):**

Frau Dr. Schneider

Herr Mehlig

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Boehringer):**

Frau Zalesiak

Herr Völkel

Angemeldeter Teilnehmender für das **NeuroCentrum Odenwald (NeuroCentrum):**

Herr. Dr. Ries

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. (DGAUM):**

Herr PD Dr. Kunz

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN):**

Herr Prof. Dr. Winter

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN):**

Herr Prof. Dr. Dr. Hajak

Angemeldeter Teilnehmender für die **Schlafmedizin Berlin-Brandenburg e. V. (SMBB):**

Herr Dr. Blau

Angemeldeter Teilnehmender für die **Arbeitsgruppe Wissenschaft der Bundesdirektorenkonferenz e. V. (BDK):**

Herr Prof. Dr. Kuhn

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM):**

Herr Prof. Dr. Schöbel

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:29 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Heute ist Montag und somit Anhörungstag.

Wir fahren fort mit Daridorexant und der Bewertung nach Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III. Basis des heutigen Verfahrens sind neben dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Mai dieses Jahres, wozu zum einen der pharmazeutische Unternehmer Idorsia eine Stellungnahme abgegeben hat. Zum anderen haben die Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin und die Schlafmedizin Berlin-Brandenburg Stellungnahmen abgegeben. Von Fachexperten haben wir eine gemeinsame Stellungnahme von Herrn Professor Assion, Herrn Professor Kuhn, Herrn Professor Messer und Herrn Professor Zwanzger und eine Stellungnahme von Herrn Dr. Ries aus Erbach. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Boehringer Ingelheim Pharma und Eisai Stellungnahmen abgegeben. Von den Verbänden hat sich der Verband Forschender Arzneimittelhersteller geäußert.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll für den pharmazeutischen Unternehmer führen. Für Idorsia müssten Frau Dr. Kleylein-Sohn, Herr Dr. Goertz, Herr Dr. Wegener und Herr Löchle anwesend sein. Für NeuroCentrum Odenwald ist Herr Dr. Ries zugeschaltet und für die Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin Herr PD Dr. Kunz. Herr Professor Dr. Winter von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Herr Professor Dr. Hajak von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde und Herr Dr. Blau von der Schlafmedizin Berlin-Brandenburg fehlen noch. Für die Arbeitsgruppe Wissenschaft der Bundesdirektorenkonferenz ist Herr Professor Dr. Kuhn zugeschaltet und für die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin Herr Professor Dr. Schöbel. Für Eisai sind Frau Dr. Schneider und Herr Mehlig zugeschaltet, für Boehringer Frau Zalesiak und Herr Völkel und für den vfa wieder Herr Bussilliat.

Auch wenn Herr Professor Dr. Winter, Herr Professor Dr. Hajak und Herr Dr. Blau noch nicht zugeschaltet sind, beginnen wir mit der Anhörung. Zunächst gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Anschließend steigen wir in unsere Frage- und Antwort-Runde ein. Wer macht das für Idorsia? – Herr Löchle; bitte, Sie haben das Wort.

**Herr Löchle (Idorsia):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren, zunächst möchte ich Ihnen ganz kurz mein Team vorstellen. An meiner Seite sind heute Frau Dr. Kleylein-Sohn, die medizinische Leiterin bei Idorsia, und die Herren Dr. Wegener und Dr. Goertz von der Agentur AMS, die uns bei der Erstellung des Dossiers und der damit verbundenen Statistik unterstützt haben. Mein Name ist Thorsten Löchle, ich bin Geschäftsführer bei der Idorsia in Deutschland.

Wir wollen heute diskutieren, welchen Zusatznutzen Daridorexant für Erwachsene mit einer chronischen Insomnie hat, und zwar – im Gegensatz zu anderen Verfahren – ohne Begrenzung auf eine Therapiedauer von vier Wochen. Diese Neubewertung wurde möglich, da der G-BA in einem aus unserer Sicht wegweisenden Beschluss einstimmig Anlage III, Nummer 32 der Arzneimittel-Richtlinie geändert hat. Als erstes schlafförderndes Medikament wurde Daridorexant aus der Verordnungseinschränkung auf eine Therapiedauer von vier Wochen ausgenommen, und zwar ohne Beschränkung auf bestimmte Altersgruppen oder spezifische Patientenpopulationen. Dieser Beschluss spiegelt die Zulassungssituation und die vorhandenen Langzeitdaten adäquat wider.

Mit Daridorexant steht erstmals ein zielgerichtetes Medikament zur Verfügung, das selektiv die Wachheit hemmt, die Schlafarchitektur erhält und nicht sedierend wirkt. In unseren Studien konnten wir mit umfangreichen patientenberichteten Daten zeigen, dass die Erkrankten weniger Müdigkeit und verbesserte Funktionalität am Tage erleben. Sie weisen nun einen signifikant längeren und qualitativ verbesserten Schlaf auf. Außerdem zeigt Daridorexant bei einer Therapiedauer von bis zu 12 Monaten keine Anzeichen einer körperlichen Abhängigkeit.

Bisher wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer Insomnie in Deutschland inadäquat versorgt. Die leitliniengerechte erstrangige Behandlung mit kognitiver Verhaltenstherapie für Insomnie – kurz KVT-I – ist nur für etwa 11 Prozent der Betroffenen verfügbar. Wenn allerdings medikamentös behandelt wird, dann mit Benzodiazepinen, Z-Substanzen oder anderen sedierenden Medikamenten. Alle diese Medikamente sind nicht für die regelhafte Behandlung der chronischen Insomnie zugelassen oder generell nur für eine Kurzzeittherapie geeignet. Der langfristige Einsatz dieser Substanzen erfolgt teilweise unter Inkaufnahme der bekannten Risiken zu Abhängigkeit und Missbrauch.

Entsprechend dieser Herausforderung für die Nutzenbewertung hat der G-BA für Daridorexant als zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care festgelegt. Zur Bewertung haben wir Daten über insgesamt 52 Wochen aus der randomisierten kontrollierten Studie 301 und ihrer langfristigen Extensionsstudie 303 vorgelegt. Jedoch wurden diese Daten durch das IQWiG aus folgenden Gründen leider nicht bewertet: Die Patientenpopulation der vorgelegten Studie entspreche nicht der Fragestellung; die zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care sei nicht umgesetzt; die vorgelegte Betrachtung der Daten aus der Studie 301 und ihrer Extensionsstudie 303 als eine kontinuierliche Studie über 52 Wochen sei nicht geeignet.

Zu all diesen Punkten haben wir uns in unserer Stellungnahme umfangreich geäußert. Zur Kritik an der Patientenpopulation möchte ich anmerken, dass das geforderte Angebot einer kognitiven Verhaltenstherapie für Insomnie vor Therapiestart nicht der Zulassung von Daridorexant entspricht. Die KVT-I ist darüber hinaus nur sehr stark begrenzt für wenige Patienten verfügbar und damit kein regelhafter Bestandteil des Versorgungsalltags. Dies wurde bereits in der mündlichen Anhörung zum ersten AMNOG-Verfahren umfangreich mit Experten diskutiert und auch so im Beschluss des G-BA festgestellt.

Für die heutige Stellungnahme ist uns besonders wichtig, die folgenden zwei weiteren Aspekte zum Versorgungsalltag herauszustellen. Erstens: Wir sehen die zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care im Vergleichsrahmen der Studie 301 und ihrer Extensionsstudie 303 adäquat umgesetzt. Die Weiterführung einer begonnenen KVT-I war wie gefordert möglich, und auch der Neubeginn einer KVT-I war in der Studie 303 nicht ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden bei allen Probanden umfangreiche Schlafhygienemaßnahmen durchgeführt, insbesondere was die Regelmäßigkeit der Bettzeit sowie den Konsum von schlafstörenden Substanzen wie Kaffee oder Alkohol angeht.

Die auch für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie geforderte Möglichkeit, die Probanden einmalig kurzfristig mit Benzodiazepinen oder Z-Substanzen zu behandeln, ist nicht angemessen. Für die Indikation chronischer Insomnie besteht keine regelhafte Zulassung für diese Substanzen. Darüber hinaus ist eine absehbare nicht ausreichende Kurzzeittherapie mit diesen Wirkstoffen nicht angezeigt. Vom G-BA selbst wurde dementsprechend im Dezember letzten Jahres festgestellt, dass auch eine Kombinationstherapie mit den neuesten Wirkstoffen dieser Klasse für Daridorexant nicht in Frage kommt.

Zweitens: Die vorgelegte Betrachtung der Studie 301 und ihrer Extensionsstudie 303 als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen ist für die Nutzenbewertung geeignet. Wie von der EMA im Rahmen der Zulassung bestätigt, zeigen diese klinischen Daten die Effekte der kontinuierlichen Behandlung mit Daridorexant über bis zu 12 Monate. In unsere Auswertung wurden zudem alle Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer ursprünglichen Randomisierung mit einbezogen. Das Intention-To-Treat-Prinzip wurde somit trotz des Ausscheidens von Studienteilnehmenden nach der Studie 301 methodengerecht

umgesetzt. Anhand von zusätzlichen Analysen konnten wir außerdem zeigen, dass durch den Verlust von Studienteilnehmenden beim Übergang von der Studie 301 in ihre Extensionsstudie 303 kein Verzerrungspotenzial in Form eines Selection Bias vorliegt.

Aus diesen Gründen sind die im Dossier vorgelegten Daten für ein Nutzenbewertungsverfahren heranzuziehen. Auf Basis dieser Daten kann anhand objektiv gemessener und patientenberichteter Endpunkte zur Schlafquantität und Schlafqualität eine erhebliche Verbesserung der nächtlichen Symptome festgestellt werden. Diese Verbesserungen in der Nacht wirken sich entsprechend positiv auf den Tag aus. In der Selbstbewertung der Betroffenen hinsichtlich ihrer Tagesaktivität zeigt sich mittels verschiedener validierter Skalen ein deutlicher Vorteil bei der Behandlung schwerwiegender Tagessymptome gegenüber der Vergleichstherapie. Gleichzeitig wurde die Sicherheit und Verträglichkeit von Daridorexant bis zu 52 Wochen nachgewiesen, ohne Anzeichen einer körperlichen Abhängigkeit. Während der Einnahme wurden keine Toleranzentwicklungen beobachtet, und nach dem Absetzen kam es bis zum Ende des vierwöchigen Nachbeobachtungszeitraumes nicht zu Entzugssymptomen.

Insgesamt sieht Idorsia auf dieser Basis einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best Supportive Care ableitbar. Daridorexant schließt die eingangs beschriebene wesentliche Therapielücke für Patientinnen und Patienten mit chronischen Schlafstörungen und ermöglicht somit eine adäquate Therapie der Betroffenen.

Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir sind gespannt auf Ihre Fragen und freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Löchle, für diese Einführung.

Ich stelle zunächst fest, dass Herr Professor Dr. Hajak, Herr Dr. Blau und Herr Professor Winter jetzt zugeschaltet sind. Damit sind alle an Bord.

Meine ersten Fragen gehen an die Kliniker. Erhalten Patienten bereits bei einer seit drei Monaten anhaltenden Schlaflosigkeit zur kurzzeitigen Anwendung Benzodiazepine oder Z-Substanzen – Herr Löchle ist darauf bereits eingegangen –, und – das war auch Gegenstand des ersten Verfahrens – wie beurteilen Sie in der vorliegenden Indikation den Stellenwert der kognitiven Verhaltenstherapien? Hierbei ist die spannende Frage, die Herr Löchle schon adressiert hat: Ist eine Insomnie-spezifische Verhaltenstherapie regelmäßig durchzuführen? – Ich sehe eine Wortmeldung von Herrn Professor Kuhn; bitte.

**Herr Prof. Kuhn (BDK):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Gestatten Sie mir kurz, etwas zur Bundesdirektorenkonferenz – die ich hier vertrete – zu sagen. Sie ist die Vereinigung der leitenden Chefarzte psychiatrischer Abteilungen in Deutschland. Ich spreche für die Kollegen, die viele der etwa 60 000 Krankenhausbetten in der Psychiatrie versorgen.

Vor dem Hintergrund scheint es mir besonders wichtig, zu erwähnen, dass wir tagtäglich mit sehr vielen Patienten zu tun haben, die unter enormen Schlafstörungen – mitunter lebenslang – leiden. Die kognitive Verhaltenstherapie ist ein sicherlich für einige Patientengruppen gut evaluiertes psychotherapeutisches Tool. Für die schwersterkrankten Patienten – das haben wir auch dargelegt – ist meiner Meinung nach die Evidenz nicht so gut. Das Hauptproblem dabei ist, dass sie in der klinischen Versorgung, für die ich hier repräsentativ spreche, kaum zur Anwendung zu bringen ist.

Aus diesem Grund zeigen die bisherigen Erfahrungen, dass Daridorexant eine wirkliche Bereicherung unserer therapeutischen Möglichkeiten darstellt, um die auch schon erwähnten Benzodiazepine und Z-Substanzen, die mit einem gewissen Nachteil der Toleranzentwicklung und Abhängigkeitsgefahr harmonisieren, zu vermeiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Kuhn. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Professor Hajak.

**Herr Prof. Hajak (DGPPN):** Guten Tag, Herr Professor Hecken. – Ich vertrete heute die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde und im spezifischen auch deren Fachgruppe Schlafmedizin, die sich mit dem Thema Insomnie-Behandlung seit Jahren beschäftigt.

Für uns war die Einführung von Daridorexant ein Kulturwandel, weil wir das erste Mal vor allem in der Psychiatrie eine Substanz zur Verfügung haben, mit der chronisch Schlafgestörte angstfrei langzeitbehandelt werden können. Wir alle sind auch Psychotherapeuten und Psychotherapeutinnen und natürlich schlagen zwei Herzen in unserer Brust, dieses Verfahren vorwärtszutreiben.

Jetzt muss man zum Unglück unserer Patientinnen und Patienten mit chronischer Insomnie sagen, dass die Verfügbarkeit von Therapeuten etwa 1:1 000 beträgt. Das ist eine sehr kleine Gruppe, die im Laufe der Zeit sicher wachsen wird. Aber bevor wir bei einem Verhältnis Therapeuten – die das können – und Patienten von eins zu zehn oder eins zu zwanzig sind, müssen wir, glaube ich, noch 10 bis 20 Jahre warten. Das heißt, wenn wir über KVT-I – und spezifisch für Insomnie – sprechen, reden wir über ein Potemkin'sches Dorf. Für die, die eine Therapie bekommen, ist das sehr gut. Das hilft etwa der Hälfte der Patienten. Die andere Hälfte der Patienten, das muss man auch sagen, sind wie bei allen Therapien Non-Responder, sie brechen ab oder halten es nicht bis zu Ende durch oder die Insomnie – und das ist das Problem – kommt wieder.

Schlaflosigkeit ist bei vielen ein Stresssymptom. Sie kommt wieder mit massiven Effekten, und dann ist am Ende der KVT-I doch wieder eine medikamentöse Therapie bei der Vielzahl unserer Patienten angesagt. Das heißt, KVT-I in der Balance zu Daridorexant als einem Langzeitschlafmittel zu sehen, ist unserer Ansicht nach weit von der praktischen Medizin weg. Wir haben die Alternative gar nicht. Wir müssen uns täglich innerhalb der Pharmaka entscheiden, was wir geben.

Und wir alle wissen: Schlafmittel sind zeitlich begrenzt einzunehmen. Wenn sie länger genommen werden, wird man abhängig. Die umfangreiche Verschreibung von Antidepressiva und Antipsychotika, die wir gerade bei nichtpsychotischen und auch nichtdepressiven Patienten sehen, ist unseres Erachtens der falsche Weg. Die haben mehr Nebenwirkungen, als wir das bei Daridorexant nach drei Jahren Erfahrung jemals gesehen haben. Aber uns die KVT-I als erste Linie auf Vergleichstherapie aufzudrücken, ist nicht mal von uns Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten gewünscht. Das ist einfach eine Illusion für unsere Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hajak. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Dr. Kunz; bitte.

**Herr PD Dr. Kunz (DGAUM):** Vielen Dank – Ich spreche zum einen für die DGAUM und zum anderen auch für mich selbst; denn ich leite eine Klinik, die in Deutschland ein Alleinstellungsmerkmal hat: Wir sind nämlich eine Klinik für Schlaf- und Chronomedizin. Das heißt, wir behandeln nicht in erster Linie den Schlaf von Patienten mit schlafbezogenen Atemstörungen – dafür gibt es in Deutschland eine gesetzliche Grundlage, um das abrechnen zu können –, sondern wir versuchen das Gehirn zu behandeln. Wir beschäftigen uns also gerade nicht mit Apnoe. Das heißt, dass wir in unserer Klinik pro Jahr ungefähr 1 000 neue und insgesamt 2 000 Patienten mit Insomnie behandeln.

An dieser Stelle hat es eine dramatische Veränderung gegeben, die in der ganzen Diskussion für mich bisher nicht gewichtet worden ist. Über welche Patientengruppe sprechen wir hier eigentlich? Hier wird gerne die nichtorganische Insomnie F51.0 der ICD-10 herangezogen. Aber das gilt nicht mehr. Das ist eine klitzekleine Gruppe. Die F51.0, wofür auch die KVT-I eine Wirksamkeit nachgewiesen hat, beinhaltet im Wesentlichen die Übererregung, die Angst vor der Nacht, die psychophysiologische Insomnie, die viele Menschen, die schlecht schlafen, entwickeln: „Wenn ich heute Nacht nicht schlafen kann, bin ich morgen nicht leistungsfähig.“ Da hilft die KVT-I.

Die Indikationsgruppe, über die wir heute sprechen, ist eine völlig andere. Wir reden über die insomnische Störung. Bedauerlicherweise ist das in Deutschland von DIMDI nicht übernommen worden. Aber die insomnische Störung ist in ICD-11 eine Störung, die bei Ein- und Durchschlafstörung kodiert werden soll, völlig egal, ob es einen anderen Grund gibt, der vielleicht diese Schlafstörung bedingt. Das heißt, wir reden nicht über eine kleine Gruppe von Patienten, sondern wir reden von der häufigsten Störungsgruppe der gesamten Medizin.

Jeder Patient mit einer Depression hat eine Schlafstörung. Jeder Patient mit einer kognitiven Beeinträchtigung, Angststörung, hormonellen Störung oder Schilddrüsenerkrankung hat auch eine Schlafstörung. Nach ICD-11 – insomnische Störung – ist das als ein einzelnes Krankheitsbild zu kodieren. Daridorexant hat genau darauf abgezielt. Das heißt, wir reden von 10 Prozent der Normalbevölkerung und nicht von einem kleinen Teilbereich psychiatrischer Patienten, sondern von etwas ganz anderem.

Und es ist völlig absurd, dass wir einen Patienten zum Beispiel mit einer beginnenden Demenz als erstes einmal mit einer KVT-I behandeln. Das ist wirklichkeitsfremd. Das hat nichts damit zu tun, ob das überhaupt möglich wäre, weil es dafür genügend Psychologen oder Psychotherapeuten in Deutschland geben müsste, sondern das macht gar keinen Sinn. Inhaltlich würde niemand auf die Idee kommen, diese Patienten mit einer KVT-I zu behandeln. Auch eine schwere Depression mit gleichzeitiger Schlafstörung würde ich als erstes einmal antidepressiv behandeln und weiteres auch.

Wir reden hier von einer anderen Störung. Es ist sehr klar, dass dafür die Studien mit Daridorexant durchgeführt worden sind. Das heißt, zuallererst müssen wir einmal danach fragen, auf welche Patientengruppe der Antrag zielt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Kunz. – Herr Professor Schöbel, Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Schöbel (DGSM):** Vielen Dank. – Ich kann mich den Vorrednern eigentlich nur anschließen. In der Tat ist es so, dass die KVT-I nicht so verfügbar ist, wie wir uns das wünschen würden. Ich vertrete zum Beispiel hier die einzige Hochschulambulanz für Schlafmedizin in Nordrhein-Westfalen. Wir haben über 3 000 schlafgestörte Patienten jedes Jahr. Ich kann sagen, dass sicher von den meisten Patientinnen und Patienten auf ihrem Weg bereits einzelne Module dieser KVT-I schon durchlaufen worden sind – auch wenn sie dann so nicht genannt werden –, wie zum Beispiel schlafhygienische Maßnahmen, natürlich ohne großen Erfolg; denn sonst würden sie bei uns nicht aufschlagen. Zudem ist es richtig, dass es der KVT-I an einem standardisierten Manual auch für die Therapeutinnen und Therapeuten mangelt.

Mittlerweile gibt es die digitalen Gesundheitsanwendungen, die basierend auf dieser KVT-I gewisse Module umsetzen, aber sie sind sicher nicht eins zu eins vergleichbar. Auch hier sehen wir letztlich hohe Abbruchzahlen bei unseren Patientinnen und Patienten. Deswegen brauchen wir hier auch eine wirksame medikamentöse Option, die vielleicht nicht nur sequenziell, sondern gleichzeitig den Patienten mitgegeben werden kann, um sie zum Beispiel erst mal überhaupt in die Lage zu versetzen, solche kognitiv-verhaltenstherapeutischen Elemente noch weiter umzusetzen.

Deswegen ist die Best Supportive Care in der Tat das, was die behandelnden ärztlichen Kolleginnen und Kollegen als solche auch beschreiben, nämlich dass gewisse Maßnahmen von Patienten häufig schon umgesetzt worden sind, auch wenn das nicht der KVT-I entspricht, wie sie vielleicht definiert ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Schöbel. – Herr Professor Winter, Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Winter (DGN):** Vielen Dank. – Es wurde schon viel zu der Hauptindikation und den wichtigen Gruppenpopulationen gesagt. Die Zielpopulationen sind die, die mit Hypnotika

therapiert werden. Ich vertrete hier die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, aber auch unser Zentrum für Schlafmedizin und Epilepsie. Die Patientenpopulation, die ich vertrete, hat eine besondere Vulnerabilität. Sie ist vulnerabler gegenüber Komorbiditäten und pharmakologischen Einflüssen, sodass gerade diese Patienten eine sichere und vom Nebenwirkungsprofil optimale Therapie brauchen.

Stellen Sie sich einen neurologischen Patienten vor: Häufig sind das immobile Patienten. Sie haben aufgrund von Bewegungsstörungen oder anderer neurologischer Erkrankungen nicht die gewünschte Mobilität, die vielleicht andere psychiatrische Patienten haben, sodass der Zugang zu Verhaltenstherapie für sie sowieso eingeschränkt ist. Auch haben diese Patienten häufig begleitende kognitive Störungen, die das Umsetzen dieser Verhaltenstherapie zum Misserfolg werden lässt. Zudem kommen sie nicht mit digitalen Anwendungen zurecht. Ich kann also letztendlich sagen, dass die digitale Anwendung der kognitiven Verhaltenstherapie durch die Therapeuten bei unserer Patientengruppe sehr eingeschränkt ist. Einmal von der schlechten Verfügbarkeit dieser Therapie abgesehen, brauchen wir aber auch bei einer besseren Verfügbarkeit andere Lösungen.

Es handelt sich auch um eine Gruppe von Patienten, bei der häufig schwere Schlafstörungen auftreten. Das heißt, es handelt sich nicht um eine vorübergehende Schlafstörung, die durch Stress oder andere Situationen hervorgerufen wird, sondern sie ist begleitend zu unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen. Das Ausmaß dieser Störung braucht schon eine pharmakologische Intervention. Es ist auch mit einer kurzen Therapiedauer von vier Wochen nicht getan, sondern sie brauchen ein Konzept und eine Strategie, die sicher und umsetzbar für sie sind.

Häufig greifen diese Patienten bedauerlicherweise auf eine Dauertherapie mit Benzodiazepinen zurück. Der Markteinführung von Daridorexant war eine große Erleichterung. Wir konnten einige Patienten mit großem Erfolg umstellen. Wir haben gesehen, wie wir Toleranzentwicklung und Abhängigkeit verhindern konnten und Patienten eine stabile Dosis beibehalten haben. Ansonsten war es so, dass die Patienten immer bei der Vorstellung gesagt haben, das Benzodiazepin wirke bei ihnen nicht oder sie haben nach einer höheren Dosis verlangt.

Das konnten wir durch einen völlig anderen pharmakologischen Einsatz – nicht im GABAergen System, sondern im Orexin-System – kardinal verändern. Interventionen im GABAergen System sind auch gefährlich in Bezug auf Delir. Unsere Patienten sind gerade prädisponiert, delirante Zustände zu entwickeln, während wir Patienten mit dem Orexin-System viel sicherer behandeln können. Wir haben klinisch gesehen, dass neurologische Patienten eindeutig von Daridorexant profitiert haben. Das ist eine große Erleichterung. Wir und auch die anderen Kollegen sehen in der Therapie eine gute Lösung und appellieren, die Therapie fortzusetzen und leichter zugänglich zu machen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Winter. – Ich mache hier einen Cut, bevor ich weitere Fragen zur Studie an den pU stelle. Gibt es zu dem Komplex Fragen seitens der Bänke Patientenvertretung? IQWiG? – Frau Nink vom IQWiG; bitte.

**Frau Nink (IQWiG):** Guten Tag. – Ich wollte noch einmal kurz auf den Beitrag von Herrn Kunz eingehen. Sie haben auch beschrieben, welche Patientinnen und Patienten hier betroffen sind. Ich wollte dazu nur ergänzen, dass in den Studien 301 und 303 tatsächlich Patientinnen und Patienten mit akuten oder instabilen psychiatrischen Erkrankungen ausgeschlossen waren. Neben diese Patientinnen und Patienten wurden auch solche mit Angststörungen, schweren Depressionen, bipolaren Störungen, Schizophrenien usw., die pharmakologisch behandelt werden, und auch Demenzpatienten nicht in diesen Studien berücksichtigt. Das wollte ich einfach an der Stelle noch ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Dazu hat jetzt das Wort Herr Dr. Kunz.



**Herr PD Dr. Kunz (DGAUM):** Jawohl, die Akuten sind nicht dabei. Aber wer stabil war und in Bezug auf diese Störungsbilder behandelt worden ist, durfte auch krank sein. Das heißt, auch dauerhaft Behandelte wurden eingeschlossen. Das war ein wichtiger Teil. Dass damals nicht die nichtorganische Insomnie angegangen worden ist, sondern die insomnische Störung, ist gerade für Europa bahnbrechend; denn das gab es in Europa gar nicht.

DSM-5 wurde 2013 in den USA überhaupt erst eingeführt. Ich habe immer gedacht, das kommt nie. Ich habe mir das Kleingedruckte durchgelesen und dort steht, dass das per Vertrag eins zu eins in die ICD übernommen werde. Ich habe trotzdem gesagt: „Das kommt niemals.“ Dann ist es 2019 von der Weltgesundheitsorganisation exakt so übernommen worden. Darauf hat sich sehr früh die Firma Idorsia eingestellt. Ich war selber mit dabei und habe nicht zuletzt auch immer wieder darauf gedrängt, dass wir nicht in diese kleine Sondergruppe nichtorganische Insomnie einsteigen, sondern dass wir das weitermachen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Groß von der GKV hat das Wort.

**Frau Groß (GKV-SV):** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zur Dauer der Therapie: Wie gehen Sie vor, wenn Sie in der Praxis die Therapie beenden wollen bzw. wenn Sie feststellen wollen, ob noch ein weiterer Bedarf besteht? Gemäß Fachinformation sollte die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein. Wie handhaben Sie das in der Praxis?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Als Erster hat das Wort Herr Professor Hajak.

**Herr Prof. Hajak (DGPPN):** Danke. – Ich finde die Frage sehr wichtig. Wir sind bei der Insomnie weiterhin der Meinung, dass das eine Erkrankung ist, die auch vorübergehend sein kann. Das heißt, es ist ein chronischer Schlafstörungsmechanismus in Verbindung mit einer akuten Stressreaktion. Das hat in der Regel die Folge – das sind wir von allen Schlafmitteln gewohnt –, dass es sich bei Neuverschreibung an Patienten im ambulanten Setting, die eigentlich nach vier Wochen wieder vorstellig werden sollten, eingebürgert hat – vor allem bei Kassenpatienten –, dass das im Quartal geschieht, also relativ spät. Das ist aktuell den langen Wartezeiten in den Ambulanzen zuzuschreiben.

Mit Daridorexant haben wir eine ganz neue Erfahrung gemacht: Wir haben das erste Mal die Möglichkeit, ein Medikament, das typischerweise von uns über drei Monate eingesetzt wird – das ist das Setting: Man sieht den Patienten innerhalb von drei Monaten ein- bis zweimal, manche der Hausärzte verschreiben das auch nur einmal –, nach einem Quartal abzusetzen. Das macht man dann auch, und zwar abrupt. Das ist unter den Mitteln, die wir kennen, das erste schlaffördernde Mittel, das wir abrupt absetzen können, ohne zwei Dinge zu bekommen: Entzugssymptome und eine sogenannte Rebound-Insomnie. Das heißt, die Schlafstörung kommt stärker zurück, als sie am Anfang war. Der Patient fällt in einen Zustand, der schlimmer ist als am Anfang. Die Forschungsdaten zeigen deutlich, dass es bei dieser Substanz nicht anders wäre als bei einem Placebo-Präparat.

Das heißt, wir machen regulär spätestens nach einem Quartal einen Absetzversuch und schauen uns dann den Patienten an. Den muss man allerdings schon eine Woche später wiedersehen, um zu schauen, ob er auf diese Situation reagiert. Dann sieht man, dass der Großteil der Patienten nach drei Monaten mit diesen chronischen Störungen nicht ausreichend behandelt ist. Das Spannende ist, dass – und wir haben drei Jahre Erfahrung –, wenn man das ein halbes oder ein dreiviertel Jahr weiterführt und dann einen Absetzversuch macht, sich die Anzahl derjenigen, die dann remittiert bleiben – also komplett gesund sind –, verdreifacht hat. Man sieht interessanterweise auch in den Studien, in denen man nach drei Monaten einen Absetzversuch gemacht hat, einen Rückfall im Mittelwert der Schlafqualität. Nach einem Jahr sieht man den überhaupt nicht mehr.

Das heißt, wir haben inzwischen die Fantasie, ohne es beweisen zu können, dass wir hier das erste Mal ein Mittel haben, das, weil es im Arousal-System, also im Wachmachsystem arbeitet,

wirklich zu einem Heilungsprozess dieser nervalen Übererregung des Gehirns führt. Also das ist für uns, die wir auch wissenschaftlich denken, supersexy. Wir wollen die Patienten heilen. Wir wollen denen nicht lebenslang ein Mittel als Krücke geben. Das wäre auch möglich, und bei Blutdruck-Patienten würde man das machen. Aber wir haben das erste Mal ein Mittel, wo wir bei einem Teil der Patienten nach dem Absetzen nach einem halben bis dreiviertel Jahr sehen, dass die ohne Mittel normal und gut schlafen können. Das ist die Innovation, die eigentlich die DGPPN und alle Nervenärzte am meisten bewegt; denn das hatten wir bisher noch nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hajak. – Jetzt hat Herr Dr. Kunz das Wort; bitte schön.

**Herr PD Dr. Kunz (DGAUM):** Schon vor 30 Jahren habe ich von Professor Hajak gelernt. Auch heute kann ich erst mal nur das bestätigen, was er gerade gesagt hat: „Wunderbar!“ Genau so ist es. Ich glaube, man kann das nicht deutlich genug sagen, worum es eigentlich geht. Es handelt sich hier eben mal nicht um Schlafmittel, so wie wir das alle in den letzten 30, 40 Jahren gelernt haben. Die Wirkung kommt nicht in der ersten Nacht, da passiert häufig überhaupt gar nichts, sondern sie braucht eine ganze Weile, bis sie sich einstellt. Das Entscheidende ist aber gar nicht, dass man dann nachts schläft, sondern das Entscheidende ist, wie es mir einem am nächsten Tag geht.

Der Schlaf hat viele Funktionen. Jedes Kleinkind weiß, wenn es eine Nacht schlecht schläft, ist es am nächsten Tag schlecht drauf. Die am Anfang gestellte Frage, wie lange ich ein Mittel gebe, hat häufig etwas damit zu tun, wie lange diese insomnische Störung schon vorliegt. Bei einem 25-Jährigen, der Liebeskummer hat und fünf Tage schlecht schläft, kann ich es vielleicht auch nach zwei Wochen wieder absetzen. Bei einem 60-Jährigen, der seit 30 Jahren schlecht schläft, frage ich mich, wie er überhaupt die letzten 30 Jahre funktionieren, arbeiten und überleben konnte? Hier können wir nicht davon ausgehen, dass all das, was in diesen 30 Jahren wegen der Schlafstörung nachts nicht stattgefunden hat, innerhalb von wenigen Wochen vorbei ist. Da dauert einen längeren Zeitraum.

Ob es da Patienten gibt, die wir auch länger als ein Jahr behandeln müssen, wissen wir noch gar nicht; das finden wir gerade erst raus. Aber es ist sehr unterschiedlich, wie lange ich die Patienten behandle. Wir machen es Pi mal Daumen so: Bei denjenigen, die älter sind, bringen wir erst einmal Ruhe hinein. Viele dieser älteren Patienten sagen auch in den ersten Wochen: „Herr Kunz, da passiert nichts! Gar nichts!“ Ich habe Patienten, die mir erst nach drei, vier Monaten sagen: „Herr Kunz, gut, dass ich durchgehalten habe. Ich hatte längst aufgegeben, aber da passiert jetzt etwas.“ Das heißt, den Zeitraum, wie lange wir behandeln, müssen wir in Zukunft mit den Patienten gemeinsam festlegen.

Der Chef von Professor Hajak hat einmal gesagt: „Schreiten wir zum Äußersten! Reden wir mit dem Patienten! Hören wir ihm einfach mal zu, wenn es um seine spezielle insomnische Störung geht; denn die ist sehr unterschiedlich!“

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Kunz. – Herr Dr. Ries, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Ries (NeuroCentrum):** Ich möchte mich noch mal aus Sicht des Niedergelassenen äußern. Es steht in der Zulassung ganz klar: „Wir müssen die Sinnhaftigkeit und Notwendigkeit der Therapie überprüfen.“ Das gilt aber für alle Therapien: Das ist bei einer antidepressiven Therapie, einer Schlafstörung und auch einer neurologischen Erkrankung so.

Tatsächlich kann man unproblematisch mit Daridorexant einen Auslassversuch machen, weil es all die Absetzphänomene, die wir von anderen Substanzen kennen, nicht gibt. Wir sehen häufig – das zeigen auch die Studien –, dass diese drei Monate bei einer wirklichen chronischen Insomnie nicht ausreichend sind. Aber wir sind gehalten – ähnlich wie in der Migränetherapie mit den modernen Antikörpern –, nach einem gewissen Zeitraum zu schauen, ob es auch ohne das Medikament geht. Das Gute ist, dass das unproblematisch möglich ist.

Ich denke – auch von der Studienlage her –, dass dieses eine Jahr für Patienten, bei den man es nach drei Monaten vielleicht versucht hat und es nicht funktioniert hat, ein guter Zeitraum ist, um es noch einmal zu versuchen und damit die Therapienotwendigkeit zu dokumentieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Ries. – Ich habe noch eine technische Frage. Eben ist von Frau Groß auch die Fachinformation angesprochen worden. Hier ist die Überprüfung nach drei Monaten vorgesehen und anschließend eine regelmäßige Beurteilung, und zwar jenseits der Frage, wie lange der Wirkstoff dann am Ende gebraucht wird.

Meine Frage an den pU ist: Wie haben Sie diese Beurteilung beim Übergang nach drei Monaten in die 303er-Studie und im weiteren Verlauf konkret operationalisiert? Das würde ich gerne noch einmal vom pharmazeutischen Unternehmer erfahren. – Bitte, Herr Dr. Wegener.

**Herr Dr. Wegener (Idorsia):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Die Gründe, warum die Studienteilnehmenden sich nach der Studie 301 dagegen entschieden haben, in die Studie 303 weiterzugehen, wurden nicht dokumentiert. Wenn man aber den Gedanken ein bisschen weiterspinnst, dann ist das sicherlich eine wertvolle Information gewesen. Allerdings – um jetzt schon mal auf die methodischen Aspekte unserer Auswertung einzugehen – ist es hier so, dass diese Information uns dabei helfen könnte, zu entscheiden, ob es hier gewissermaßen einen Selektions-Bias in der Patientenpopulation gibt, die dann in der Studie 303 fortschreitet.

Aus diesem Grund haben wir auch in der Stellungnahme entsprechende Analysen nachgereicht, die zeigen sollen, dass der Behandlungseffekt, den wir in den ersten zwölf Wochen bei der Studie 301 sehen, keinen Einfluss auf die Tatsache hat, ob die Patienten in die Studie 303 weitergegangen sind oder nicht. Unserer Ansicht nach haben wir damit gezeigt, dass die Begründung, warum die Patienten nach der Studie 301 ausgeschieden sind, ein Stück weit weniger relevant ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Kunz hat sich dazu noch gemeldet, glaube ich.

**Herr PD Dr. Kunz (DGAUM):** Entschuldigen Sie bitte, dass ich mich schon wieder zu Wort melde, aber ich war bei beiden Studien dabei. Wir hatten allein 40 Patienten, die in die 303-Studie übernommen worden sind; eine ganze Reihe wurden herausgenommen. Wir hatten auch sehr viele Ältere. Ich glaube, es waren 35 Ältere über 65 Jahre dabei. Die meisten dieser Patienten sind 20 Jahre lang mit Medikamenten gegen ihre Schlafstörungen behandelt worden, viele von denen über Jahrzehnte mit Z-Substanzen. Wie wir alle wissen, haben Z-Substanzen keine gute Lobby. Das heißt, diese Patienten gehen davon aus, dass sie abhängig sind. Viele dieser Patienten, die nach drei Monaten aufgehört haben, sagten zu mir: „Herr Kunz, ich bin doch ganz froh, dass es mir jetzt so gut geht, aber ich möchte doch nicht schon wieder abhängig werden von einer schlafgezogenen Substanz.“

Ich habe viel Arbeit hineingesteckt, um diesen Patienten klarzumachen, dass diese Substanz völlig anders ist, aber ich habe nicht jeden davon überzeugen können. Die haben gesagt: „Nee, Herr Kunz, das ist mir zu gefährlich. Das ist doch noch in der wissenschaftlichen Prüfung. Das wissen wir doch noch gar nicht.“ Das heißt, viele der Patienten, die dann an dieser Stelle nicht weitergemacht haben, sind zentral Patienten, die eine chronische Insomnie hatten, die schlicht und ergreifend Angst hatten, dann in eine neue Abhängigkeit hineinzurutschen. Aus unseren Daten wissen wir alle mittlerweile, dass das völlig unbegründet war. Aber so sind Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Das Wort hat Frau Keuntje von der KBV; bitte.

**Frau Keuntje (KBV):** Ich hätte auch noch mal eine Frage zu der Methodik, und zwar die Studie 301 betreffend. In der Placebo-behandelten Run-In-Phase wurde – um die Einschlusskriterien

zu bestätigen – in etwa die Hälfte der Patienten ausgeschlossen. Meine Frage geht auch noch mal an den pU: Sind das hier die gleichen Gründe für den Ausschluss dieser Patienten, wie eben schon genannt? Greift hier auch ein gewisser Placeboeffekt? Um was für Patienten handelt es sich hier, die an dieser Stelle ausgeschlossen wurden? – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Dr. Wegener; bitte.

**Herr Dr. Wegener (Idorsia):** Es wurden diverse Ein- und Ausschlusskriterien angesetzt. Dementsprechend waren die Patienten im Rahmen dieser Screening-Phase ein- bzw. ausgeschlossen worden. Tatsächlich gab es diese Placebo-kontrollierte Run-In-Phase. Dabei war sicherlich ein Ziel, wie es mittlerweile auch durch die FDA empfohlen ist, diese Placebo-behandelte Run-In-Phase zu haben, um tatsächlich Patienten auch auszuschließen, die sehr vom Best Supportive Care – oder Placebo in dem Fall – profitieren, um tatsächlich diesen Placeboeffekt ein Stück weit zu reduzieren. Man möchte gerade in dieser Indikation den Behandlungseffekt des untersuchten Arzneimittels selbst herausstellen und herausarbeiten.

Dazu muss noch gesagt werden, dass die Patienten, die ausgeschlossen werden, sehr wahrscheinlich auch Patienten sind, bei denen womöglich eine pharmakologische Therapie nicht unbedingt angezeigt ist. Das heißt, das sind die Patienten, die tatsächlich auch von Best Supportive Care profitieren, bei denen eine entsprechende pharmakologische Behandlung nicht nötig ist, weil sie vielleicht auch von Schlafhygienemaßnahmen oder „Over-the-counter“-Arzneimittel profitieren könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Keuntje, haben Sie noch eine Nachfrage?

**Frau Keuntje (KBV):** Ich habe in dem Zusammenhang noch mal eine Nachfrage an die Kliniker. Sind die Placeboeffekte in dem Ausmaß, wie Sie die auch in der Versorgung beobachten? Ist das nachvollziehbar?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Professor Hajak; bitte.

**Herr Prof. Hajak (DGPPN):** Als Psychiater und Psychotherapeuten wissen wir, dass Placeboeffekte ein grundlegendes Phänomen aller dieser – ich sage mal – Befindlichkeitsstörungen im weiteren Sinne sind. Übrigens gehören auch Schmerzen in diese Kategorie, wenn man das möchte. Das heißt, wir haben eine Bewertung des Schweregrades der Krankheit nur durch die Informationen der Patienten. Die ist in allen Bereichen, wo Emotion, Affekt, Schmerz im Gehirn geschaltet wird, relativ suggestibel.

Das heißt, die Placeboeffekte, die man einkalkuliert, sind relativ hoch. Das kennen wir von Antidepressiva. Sie sind übrigens noch höher bei Antidepressiva- und Angstmitteln als bei Schlafstörungsmitteln. Schlaf ist doch sehr gut bemessbar. Wenn man nachts wach ist, weiß man das. Angst ist relativ. Die Placebo-Response ist da, aber sie ist geringer, als wir es von der Psychiatrie sonst kennen. Das ist sicher zu berücksichtigen, aber nicht das Entscheidende.

Zur Placebofrage: Ich habe die Studie nicht mitgemacht, aber ich habe Kollegen befragt. Die meisten von ihnen sagten, die Patienten waren oft nicht schwer genug krank. In der genauen Anamnese war klar gefordert, dass es chronisch Kranke sein mussten. Das heißt, manche Patienten, die glauben, dass sie jahrelang Schlafstörungen hätten, schlafen zweimal in der Woche schlecht: bevor die Schwiegermutter kommt und vielleicht von Sonntag auf Montag, weil man dann wieder zur Arbeit muss. Die wurden massenhaft ausgeschlossen, weil sie nicht in diese Studie gehören. Die sind laut Screening-Fragebogen chronisch Schlafgestörte.

Aber da sind wir uns hier alle einig, dass das nicht diejenigen sind, die wir primär mit einem Medikament behandeln wollen. Wir müssen die behandeln, die die Störung häufig pro Woche haben und das durchgehend über drei Monate. Das selektiert das Patientengut schon klar auf eine deutlich kleinere Gruppe. Aus ärztlicher Sicht sind wir der Meinung, dass nur die über ein halbes oder ein Jahr ein Mittel bekommen sollten, alle anderen eher nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Hajak. – Herr Dr. Kunz, Sie haben das Wort.

**Herr PD Dr. Kunz (DGAUM):** Ich möchte zwei Aspekte ergänzen. Erstens: Bei 40 Prozent der über 65-Jährigen war der Placeboeffekt sehr deutlich geringer ausgeprägt als bei allen anderen Patienten. Sie konnten ihn teilweise gar nicht so genau sehen. Er war kaum noch vorhanden.

Zweitens: Nach zweimaligem Absetzen – also nach drei Monaten und insbesondere nach zwölf Monaten – war der Placeboeffekt kaum noch zu unterscheiden. Das ist ziemlich spannend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Kunz. – Herr Dr. Ries, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Ries (NeuroCentrum):** Ich glaube, es ist ganz wichtig, sich zu vergegenwärtigen, dass mit Einschluss in eine Studie quasi die Best-Supportive-Care-Situation eingetreten ist; denn kein Patient, den wir in der Niederlassung behandeln, wird so intensiv betreut, beraten und gecoacht wie ein Patient in einer Studie. Wir sehen die Placeboeffekte natürlich auch in neurologischen Studien, wo man das manchmal gar nicht glauben würde, nämlich in Demenzstudien. Aber das ist dieser Best-Supportive-Care-Aspekt, der in der Studie zum Tragen kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Ries. – Frau Keuntje, ist die Frage beantwortet?

(Frau Keuntje [KBV]: Ja, vielen Dank, das war nachvollziehbar!)

– Danke schön. – Frau Nink vom IQWiG möchte das Wort ergreifen.

**Frau Nink (IQWiG):** Ich wollte auch noch mal einen etwas anderen methodischen Aspekt ansprechen, der vorhin schon einmal angeklungen ist, nämlich den der Abbrecher aus der Studie 303. Wir haben hier prinzipiell die Situation, dass die Studiendauer in der 301-Studie – das ist eine 12-Wochen-Studie – zu kurz ist. Ich glaube, da sind wir uns alle einig. Ich habe jetzt auch im Laufe der Anhörung noch einige weitere Argumente gehört, die dafür sprechen, dass für die vorliegende Situation zwölf Wochen zu kurz sind. Es sind zudem auch für die isolierte Studie 301 gar nicht die Ergebnisse im Modul 4 entsprechend für alle Endpunkte aufbereitet, sondern primär wurde im Modul 4 die Studie 301 mit der Fortführung in die Extensionsstudie 303 vorgelegt.

Die Situation ist jetzt die, dass weniger als die Hälfte der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Studienarmen in die 303-Studie übergegangen sind. Das ist also eine große Anzahl an Patienten, die abgebrochen und nicht in der 303-Studie weitergemacht haben. Der pharmazeutische Unternehmer hat eben noch mal erläutert: Wir wissen nichts über die Abbruchgründe der Patientinnen und Patienten – Herr Kunz hat uns einen kleinen Einblick in seine Studienerfahrungen gegeben –, aber wir können nicht davon ausgehen, dass das rein zufällig passiert ist. Wir können von dem, was unsere Biometriker als „missing completely at random“ bezeichnen würden, hier einfach nicht ausgehen.

Das beschreiben auch Ihre Erfahrungen, Herr Kunz. Sie berichten, dass Patienten, die zum Beispiel besondere Ängste hatten, nicht weitergemacht haben. Deswegen ist die Strukturungleichheit in den Gruppen nicht mehr gegeben. Dieses Problem haben wir hier, und das – glaube ich – können wir auch nicht mehr auflösen, weil die Informationen, warum die Patientinnen und Patienten abgebrochen haben, nicht vorliegen. Das wurde jetzt schon einige Male erwähnt. Das lässt sich auch nicht mit den Analysen lösen, die jetzt zu den Baseline-Charakteristika und zu den Effekten nach zwölf Wochen vorgelegt wurden.

Wir können sogar an den Charakteristika sehen, dass es durchaus welche gibt, die zwischen Patienten unterscheiden, die weitergemacht haben und die nicht weitergemacht haben. Zum Beispiel können wir beim ISI-Score sehen, dass es bei Patientinnen und Patienten, die bei einem ISI-Score über 22 sind und eine besonders starke Ausprägung ihrer Schlafstörung haben,

eine Unterscheidung gibt zwischen denen, die weitergemacht haben und die nicht weitergemacht haben, und zwar tatsächlich auch nur im Daridorexant-Arm und nicht im BSC-Arm. Das heißt, es gibt zwischen den Studienarmen Unterschiede. Unsere Vermutung, dass es durch diese vielen Abbrüche eine Strukturungleichheit gibt, wird durchaus auch von den vorliegenden Daten unterstützt.

Das wollte ich nur noch einmal hier anmerken; denn das ist – losgelöst von den Fragen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und Vorbehandlung – auch der wesentliche Datenkörper, den wir als Problem in der Studie sehen. Zum Schluss noch einmal die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Warum wurde die Studie nicht anders angelegt bzw. warum haben Sie diese Abbruchgründe nicht erfasst?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Herr Dr. Goertz hatte sich für den pU gemeldet; bitte.

**Herr Dr. Goertz (Idorsia):** Vielleicht darf ich als Erstes darauf eingehen, warum wir die Studie 301 nicht einzeln dargestellt haben. Wir betrachten die beiden Studien 301 und 303 als eine gemeinsame Studie, weil wir hier in einem anderen Bereich sind als bei der ersten Bewertung. Das ist der Grund, warum wir die 301-Studie nicht einzeln aufgeführt haben.

Ich möchte zweitens noch mal auf die Unterschiede eingehen. Herr Wegener hat vorhin schon gesagt, dass die Ergebnisse der 17 Endpunkte, die wir in der Stellungnahme dargestellt haben, zeigen, dass es zwischen den Endpunkten keine Interaktion gibt zwischen der Behandlung und der Tatsache, ob die Patienten weitergehen oder nicht. Das ist für uns eigentlich ein deutliches Signal dafür, dass die sich die Patienten zumindest nicht hinsichtlich dieses Merkmals unterscheiden.

Natürlich mag es so sein, dass bestimmte Patienten nicht weitergehen – wie vorhin schon von Herrn Dr. Kunz gesagt wurde –, weil sie Angst davor haben, dass sie wieder in eine Abhängigkeit hineinkommen. Es ist klar, dass es dort durchaus Unterschiede in der Population geben kann. Das Entscheidende ist aber, dass sich die Patienten eben nicht darin unterscheiden, wenn es um den Vorteil von Daridorexant geht. Das heißt, es gibt keine Interaktion. Das ist das entscheidende Kriterium an der Position. – Herr Dr. Wegener wollte auch noch etwas dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann machen wir mit Herrn Wegener weiter; bitte.

**Herr Dr. Wegener (Idorsia):** Ich habe noch eine Ergänzung zur Patientencharakteristika, die wir in der Stellungnahme nachgereicht haben. Frau Nink hatte den ISI angesprochen. Da gibt es in der Tat keinen Unterschied, was die Anteile beim ISI größer als 22 angeht. Aber wir haben auch die entsprechenden Mittelwerte des ISI mitgeliefert, die zeigen, dass die Zwischenarme ausgeglichen sind. Das heißt, man muss sich wahrscheinlich auch die Verteilung mit einem ISI unter 22 anschauen, sodass wir hier den Mittelwert für relevanter halten als den Anteil kleiner oder größer als 22.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Wegener. – Herr Professor Hajak, Sie haben das Wort; bitte.

**Herr Prof. Hajak (DGPPN):** Frau Ninks Argumentation ist schon sehr schlüssig, wenn man rein methodologisch herangeht: Was passiert mit einem Wechsel einer Patientengruppe bei einer Studienweiterführung? Das haben wir im Referat Schlafmedizin der DGPPN in Vorbereitung auf den heutigen Tag diskutiert, weil uns sehr viel an dem Produkt liegt aufgrund der klinischen Erfahrungen.

Die Patienten, die an den Studien teilgenommen haben, bestätigen nicht nur die Berichte von Herr Kunz, sondern bei einem erheblichen Teil ist wohl tatsächlich in drei Monaten eine massive Besserung eingetreten, und zwar interessanterweise nicht nur in der Beurteilung des nächtlichen Schlafens. Es ist schon angeklungen: Ein Großteil kommt zur Behandlung, weil sie zwar schlecht schlafen, aber vor allem am Tage müde sind oder erschöpft. Das ist das

Schlüsselkriterium für eine gute Behandlung eines Schlafgestörten. Sehr viele sind nach drei Monaten sehr glücklich und sagen: „Das reicht mir jetzt; denn ich bin das erste Mal am Tag wieder fit.“ Drei Monate sind für einen Großteil der Patienten eine sinnvolle Behandlungsdauer, aber für einen Teil eben nicht.

Interessant ist, wenn wir klinisch arbeiten und Patienten quartalsweise einbestellen, wie es in unserer Ambulanz ist, ist ein Teil nach einem Quartal so glücklich, dass er eigentlich zufrieden ist und einen Auslassversuch machen möchte. In 3 Monaten erreicht man schon eine gewisse Stabilität. Die klinische Praxis bestätigt, was die Berichte der Investigatoren der Studie sagen. Sie werden sagen, das seien keine validen Datenerhebungen. Da muss ich Ihnen recht geben. Das hätten Sie befragen müssen. Das ist ein dummer Fehler im Studiendesign. Aber die klinische Praxis sagt uns, dass wir auch bei einem Teil der Patienten nach drei Monaten Stabilität erreichen. Bei den chronisch Kranken und den seit 20 Jahren schwer Schlafgestörten, die wir auch haben – Herr Kunz erwähnte sie schon –, reicht das definitiv nicht aus und man muss weiterbehandeln.

Ich vermute, dass zum Großteil schwerer Kranke in den Studien auftauchen und die Gesunden eher ausgeschlossen wurden. Das begeistert mich als Wissenschaftler, und es erklärt mir die hohen Unterschiede zwischen Placebo und Verum, die wir bei Studien zu Schlafstörungen sonst nicht sehen, weil vermutlich das schwerer Kranke waren. Interessanterweise funktionierenden Pharmaka oft bei schwerer Kranken besser als bei leichter Kranken. Bei leichter Kranken ist der Placeboeffekt sehr viel höher. Wir haben die – das sieht man am Schweregrad des ISIs, wo die Schweregradbewertung mit einer Skala durchlaufen –, die ziemlich schwerkrank sind und dann erstaunlicherweise sehr gut werden. Vermutlich ist das eine Selektion in der Studie, die nicht zuungunsten der Qualität der Studie geht.

Das trifft auf unsere Tagepopulation – mittelschwer bis schwere chronische Insomnie – eher zu. Wir würden leicht Schlafgestörten das Produkt nur vorübergehend geben – die müssen schon auch chronisch sein –, aber dann ist ein Quartal vermutlich genug für ein Drittel bis die Hälfte der Patienten. Ganz genau wissen wir das noch nicht. Die drei Jahre Erfahrung zeigen uns aber, dass ein großer Teil eine längere Behandlung braucht und ein Teil nach einem Quartal schon glücklich ist. Das haben wir bei Zolpidem und Zopiclon und all den anderen Z-Substanzen bisher nicht gesehen. Die Patienten, die wir mit Antidepressiva – also Off-Label – in der Indikation behandeln, berichten uns alle von Müdigkeit am Tag und Erschöpfung, weil sie Hangover-Effekte haben.

Wir haben das erste Mal ein Produkt – das ist in den Daten nachgewiesen –, bei dem es nicht nur um Schlafverbesserung geht, sondern um Tagesbefindlichkeitsverbesserung. Die University of Pittsburgh hat die neue Skala IDSIQ entwickelt. Das ist das Beste, was wir an objektiver Bemessung von Tagesperformance haben, und die reagiert erstaunlicherweise recht schnell. Schon nach acht Wochen werden die Kurven besser und die Schlafgestörten funktionieren wieder. Das haben viele über Jahre nicht erlebt.

Das ist meine Interpretation zum Übergang. Wie gesagt: Das ist keine Befragung in der Studie. Die Validität der Aussage ist subjektiv, aber die klinische Praxis zeigt, dass es so tatsächlich passiert ist. Schwerer Kranke sind weitergeführt worden und das erfolgreich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Hajak. – Herr Wegener, Sie stehen jetzt im Chat. War das eine neue Meldung?

(Herr Wegener [Idorsia]: Ja, das ist eine neue Meldung!)

– Bitte, dann haben Sie das Wort.

**Herr Dr. Wegener (Idorsia):** Ich habe noch mal zwei Punkte, die ich hierzu aufgreifen möchte. Erster Punkt: Ich möchte noch mal kurz auf das rekurren, was Herr Dr. Goertz eben schon gesagt hat. Es ist im Hintergrund noch mal Selection Bias gefallen: Ich denke, die Analysen, die

wir im Rahmen der Stellungnahme nachgeliefert haben und die die Interaktion zwischen den Behandlungseffekten in der Studie 301 und dem Weitergehen in die Studie 303 untersuchen, zeigen relativ deutlich, dass da kein Zusammenhang besteht. Beides besteht in der Population der Studie 303.

Zweiter Punkt: Die Krux ist der hohe Anteil an Patienten, der nach zwölf Wochen nicht von der Studie 301 in die Studie 303 übergegangen ist. Es wurde jetzt viel zur Versorgungsrealität gesagt, und ich möchte auch noch mal auf die Fachinformationen verweisen. Tatsache ist: Laut Fachinformationen soll innerhalb der ersten drei Monate die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung untersucht werden. Zudem möchte ich noch mal anbringen, was bereits hier sehr deutlich geworden ist: Die neue europäische Leitlinie für Insomnie sieht bei der entsprechenden Behandlungsempfehlung für Daridorexant sehr deutlich vor, dass diese Behandlung bis zu drei Monaten empfohlen wird und die Behandlung über drei Monate hinaus im Einzelfall abzuwägen ist.

Das heißt im Umkehrschluss, dass jegliche Studie, die Sie im Anwendungsgebiet durchführen und in der Daridorexant gemäß Fachinformation und Leitlinie gegeben und damit behandelt wird, unweigerlich zu der Situation führen wird, dass Patienten bis Woche 12 behandelt werden und im Anschluss daran ein vielleicht sogar nur kleiner Teil dieser Patienten längerfristig darüber hinaus. Das ist genau die Situation, die wir auch in den Studien 301 und 303 sehen. Es ist für uns sehr verständlich, dass das methodisch eine Herausforderung ist. Das haben wir auch selbst gemerkt.

Ich denke, wir haben im Rahmen der Auswertung unserer Daten diese Herausforderung bestmöglich gelöst, und dass wir die Versorgungsrealität und den Versorgungsalltag berücksichtigen müssen, die im Rahmen des AMNOG und im Rahmen der Nutzenbewertung immer einen hohen Stellenwert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Wegener. – Jetzt habe ich noch mal eine Wortmeldung von Frau Nink.

**Frau Nink (IQWiG):** Ich möchte mich jetzt nicht so verstanden wissen, dass die Patientinnen und Patienten auf Biegen und Brechen 52 Wochen behandelt werden sollen. Sie weisen zu Recht auf die Fachinformation hin, dass man danach auch schauen soll. Der Punkt ist: Wenn Sie zu der Entscheidung kommen, dass die Patientin oder der Patient nicht weiter von der Studie profitiert und Sie deswegen die Behandlung beenden, dann können Sie sie trotzdem weiterhin in der Studie behalten und beobachten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink, für diese Klarstellung. – Ich schaue mal in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Frau Keuntje von der KBV hat noch eine Frage.

**Frau Keuntje (KBV):** Danke. – Ich möchte noch mal etwas zur Versorgungsrealität wissen. Vorhin wurde die Kurzzeittherapie mit Benzodiazepinen und Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten kurz angesprochen. Zu diesem Punkt habe ich noch mal eine Frage an die Kliniker: Erachten Sie eine Kurzzeittherapie mit den eben genannten Wirkstoffgruppen für das in der Studie untersuchte Patientenkollektiv überhaupt als sinnvoll? Wie würden Sie mit diesen Patienten in der Versorgung umgehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu noch mal kurz etwas sagen? – Herr Dr. Kunz; bitte.

**Herr PD Dr. Kunz (DGAUM):** Die Frage zu der Kurzzeitbehandlung mit Benzodiazepinen ist schwierig zu beantworten. Ich beginne einmal am Ende. Seit den letzten zehn Jahren sagt der Suchtreport der deutschen Bundesregierung jedes Jahr, dass es in Deutschland mindestens 1,5 Millionen Abhängige von Z-Substanzen gibt; denn 50 Prozent der Z-Substanzen werden auf Privatrezept verschrieben. Man hat sich darauf geeinigt, dass es nicht daran liegt, dass die Privatversicherten höheren Stress haben und deshalb häufiger diese Pillen bekommen, sondern dass die Patienten sie über andere Wege bekommen.



Das muss man sich mal auf der Zunge zergehen lassen: 1,5 Millionen Menschen in Deutschland haben keine Versorgung. Niemand fühlt sich für sie zuständig und greift sie auf. Die müssen zu ihrem Hausarzt gehen und dort betteln, damit sie ein Rezept bekommen, bzw. gehen sie im Januar zu Dr. Kunz, im Februar zu Dr. Schulz und im März zu Dr. Soundso usw. usf. Und einmal im Jahr kommen sie dann wieder bei mir vorbei. Das betrifft eine riesige Gruppe von Patienten. Ich bin mir sehr sicher, dass viele dieser Patienten an dieser Studie auch teilgenommen haben. Ich kann zumindest berichten, dass viele unserer Patienten 10 oder 20 Jahre lang Benzodiazepine genommen und die vorher abgesetzt haben.

Dass in dem Studienprotokoll stand, dass man eigentlich vier Wochen lang eine Art Benzodiazepin oder Z-Substanz hätte einnehmen müssen, ist absurd. Da hätten mich alle meine Patienten ausgelacht, wären kopfschüttelnd nach Hause gegangen und hätten gesagt: „Herr Kunz, was soll ich in der Studie? Sie spinnen wohl! Genau davon will ich doch wegkommen.“ Ich bin ganz sicher, dass zumindest in Deutschland – wenn ich es richtig gehört habe, kommen 40 Prozent aller Patienten, die an dieser Studie teilnehmen, aus Deutschland – viele dieser Patienten diese Vorerfahrungen hatten. Das dort überhaupt einzusetzen, ist absurd.

Diese Kurzbehandlungen mit Benzodiazepinen, die hin und wieder von niedergelassenen Allgemeinmedizinerinnen durchgeführt werden, werden von den Patienten nicht weitergeführt. Die knabbern an ihrer Pille, damit sie mit diesen 20, 30 Tabletten, die sie bekommen, nicht 20, 30 Tage, sondern vier oder fünf Monate auskommen. Das ist ein sehr umfangreiches Thema, was Sie da gerade angesprochen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, Sie haben das Wort.

**Frau Bickel (KBV):** Diese Ausführungen haben sehr bei der Einordnung geholfen. Die Patienten waren im Mittel auch schon 11 Jahre erkrankt, wenn ich das richtig verstanden habe. Ist da nicht auch davon auszugehen, dass sie das zumindest mal von ihrem Arzt bekommen haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Ries, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Ries (NeuroCentrum):** Die Z-Substanzen sind bei diesen Patienten natürlich völlig kontraproduktiv, weil man nicht wieder aufhören kann. Das Traurige ist, dass aus Regressangst generell in Deutschland die Patienten die Z-Substanzen einnehmen und längere Zeit einnehmen müssen, dieses Rezept als Privatrezept erhalten und das quasi selbst kaufen müssen. Das ist zwar nicht rechtens, aber aus Regressangst wird das so gelebt.

Das zeigt aber auch die Not, in der wir sind. Es gab bislang kein geeignetes Medikament, bzw. wick man aus auf Antidepressiva mit einem höheren Demenz- und Sturzrisiko, mit dem Risiko kardialer Nebenwirkungen und QTc-Zeitverlängerung. Das ist ein sehr trauriges Kapitel aktuell in der Schlafmedizin in Deutschland.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Bickel [KBV]: Vielen Dank!)

– Danke. – Herr Löchler, Sie haben das Wort; bitte.

**Herr Löchle (Idorsia):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Wir haben heute gehört, welchen wichtigen Stellenwert Daridorexant für die Behandlung von Patienten und Patientinnen mit chronischer Insomnie einnimmt. Für mich – und ich glaube für uns alle – war die Diskussion unglaublich wichtig und sehr erkenntnisreich. Meines Erachtens zeigt unsere Diskussion und der Beitrag der Experten aus der Praxis sehr deutlich, dass die Studie 301 und ihre Extensionsstudie 303 als eine kontinuierliche Studie geeignet ist, um für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden.

Ich hoffe, dass mit den Erkenntnissen aus der heutigen Diskussion und mit den von uns nachgereichten ergänzenden Informationen die kritischen Punkte des IQWiG adäquat ausgeräumt

und offene Fragen beantwortet werden konnten. – Auf diesem Wege danke ich Ihnen herzlich für die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. – Herzlichen Dank auch an die klinischen Experten. Wir werden das selbstverständlich zu diskutieren und abzuwägen haben.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:37 Uhr