

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daridorexant (QUVIVIQ®)

Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.02.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) und des daraus resultierenden Zusatznutzens	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DDD	Definierte Tagestherapiedosis (Defined Daily Dose)
DiGA	Digitale Gesundheitsanwendung
DORA	Dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IDSIQ	Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnie (Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire)
ISI	Insomnia Severity Index
KI	Konfidenzintervall
KVT-1	Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie
LPS	Einschlaflatenz (Latency to Persistent Sleep)
LS	Least Square
LSMWD	Least Square Mittelwertdifferenz
MMRM	Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed effect Model Repeat Measurement)
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PD	Pharmakodynamik
P-gp	P-Glykoprotein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PGA-S	Patient Global Assessment of Disease Severity
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
POR	Peto Odds Ratio
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SDLP	Standardabweichung der lateralen Fahrbahn-Position (Standard Deviation of the Lateral Position)
SDQ	Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch (Sleep Diary Questionnaire)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (Selektive Serotonin Reuptake Inhibitor)
sTST	Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time)
sUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
t_{\max}	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
WASO	Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Wake After Sleep Onset)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Disclaimer zur Verwendung gendergerechter Sprache

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung wird eine gendergerechte Sprache verwendet, soweit dies mit der vorhandenen Evidenz vereinbar ist und es sich nicht um Zitate aus amtlichen Quellen (z. B. der Fachinformation) handelt. Bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern wird eine neutrale Form verwendet, insofern dies möglich ist. Bei Zitaten aus amtlichen Quellen (z. B. der Fachinformation) gelten geschlechtsspezifische Begriffe im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechtsidentitäten.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH
Anschrift:	Dachauer Straße 63 80335 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Anschrift:	Marie-Curie-Straße 8 79539 Lörrach

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Daridorexant
Handelsname:	QUVIVIQ®
ATC-Code (DDD)	N05CJ03 (50 mg O)
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43323
Pharmazentralnummer (PZN)	18113124: QUVIVIQ® 50 mg 30 Filmtabletten 18113087: QUVIVIQ® 25 mg 30 Filmtabletten
ICD-10-GM-Code	F51.0
ICD-11-Code	7A00
Alpha-ID	I109840: F51.0 Idiopathische Insomnie I3067: F51.0 Nichtorganische Insomnie I109841: F51.0 Paradoxe Insomnie I80341: F51.0 Psychogene Schlaflosigkeit I109842: F51.0 Psychophysiologische Insomnie
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; DDD: Definierte Tagestherapiedosis; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
QUVIVIQ [®] wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. ^b	29.04.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Gesamtes zugelassenes Anwendungsgebiet		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Chronische Insomnie	Best-Supportive-Care ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. c: Best-Supportive-Care im Sinne einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität. Best-Supportive-Care schließt dabei auch eine Schlafhygiene sowie die Anwendung von Psychotherapie mit ein. Gemäß dieser Definition entspricht Best-Supportive-Care im vorliegenden Anwendungsgebiet einer Optimierten nicht-medikamentösen Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit.</p>		

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

Im Beratungsgespräch (2023-B-225) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 26. Oktober 2023 wurde das Anwendungsgebiet von Daridorexant wie folgt definiert:

„Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.“

Der G-BA erläutert hierzu, dass „durch die Anpassung der AM-RL Anlage III (...) die Erstattungsfähigkeit von Daridorexant von einer maximal 4-wöchigen auf eine dauerhafte Therapie erweitert [wird].“ Im vorliegenden Dossier wird daher der patientenrelevante Nutzen im gesamten zugelassenen Anwendungsgebiet von Daridorexant und somit ohne Einschränkung der Anwendungsdauer abgeleitet.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde vom G-BA wie folgt festgelegt:

- Best-Supportive-Care

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Als Best-Supportive-Care versteht der G-BA „diejenige Therapie (...), die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“

Idorsia sieht durch die zVT Best-Supportive-Care den Anspruch an eine Optimierte Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit erfüllt, denn Best-Supportive-Care basiert auf den Kenntnissen und Erfahrungen der ärztlichen Fachpersonen einschließlich Schlafhygiene und psychotherapeutischer Maßnahmen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Bewertung des Zusatznutzens von Daridorexant 50 mg für Erwachsene mit Chronischer Insomnie erfolgt anhand eines direkten Vergleichs basierend auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie AC-078A301 (Woche 1-12; im Folgenden Studie 301 genannt) und deren langfristigen Fortsetzungsstudie AC-078A303 (Woche 13-52; im Folgenden Studie 303 genannt) gegenüber der vom G-BA definierten zVT Best-Supportive-Care (im Sinne einer Optimierte Versorgung, operationalisiert als Placebo).

Die Ergebnisse der Studien 301 und 303 sind in der Gesamtschau über 52 Wochen in der Tabelle 1-7 zusammengefasst.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) und des daraus resultierenden Zusatznutzens

Endpunkt	Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität – Klinische Endpunkte		
Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO)		
WASO ^b	LSMWD: -20,7 Minuten [-25,23; -16,1] p < 0,0001 Hedges' g: -0,72 [-0,88; -0,55]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Einschlaf latenz (LPS)		
LPS ^b	LSMWD: -11,6 Minuten [-15,51; -7,73] p < 0,0001 Hedges' g: -0,47 [-0,63; -0,31]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte		
Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST)		
sTST	LSMWD: 20 Minuten [12,55; 27,39] p < 0,0001 Hedges' g: 0,42 [0,26; 0,58]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Tagesaktivität ^c , selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit		
Gesamtwert	LSMWD: -7,45 [-10,11; -4,79] p < 0,0001 Hedges' g: -0,44 [-0,60; -0,28]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Aufmerksamkeit/ Kognition	LSMWD: -2,91 [-4,03; -1,79] p < 0,0001 Hedges' g: -0,4 [-0,56; -0,25]	
Stimmung	LSMWD: -2,41 [-3,28; -1,55] p < 0,0001 Hedges' g: -0,44 [-0,6; -0,28]	
Tagesschläfrigkeit	LSMWD: -2,11 [-2,89; -1,33] p < 0,0001 Hedges' g: -0,42 [-0,58; -0,26]	
Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des psychometrischen Testverfahrens Insomnia Severity Index (ISI)		
ISI	LSMWD: -1,92 [-2,87; -0,98] p = 0,0001 Hedges' g: -0,32 [-0,48; -0,16]	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Krankheitssymptomatik in der Nacht, selbstbewertet anhand der Sleep Diary Questionnaire (SDQ) – Visuellen Analogskalen (VAS)		
Schlaftiefe	LSMWD: 5,95 [3,49; 8,41] p < 0,0001 Hedges' g: 0,38 [0,22; 0,54]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Schlafqualität	LSMWD: 5,86 [3,41; 8,32] p < 0,0001 Hedges' g: 0,37 [0,22; 0,53]	
Krankheitssymptomatik am Tag, selbstbewertet anhand der Sleep Diary Questionnaire (SDQ) – Visuellen Analogskalen (VAS)		
Wachheit am Tag	LSMWD: 4,55 [2,33; 6,76] p = 0,0001 Hedges' g: 0,32 [0,16; 0,48]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Tagesaktivität ^c	LSMWD: 5,92 [3,61; 8,23] p < 0,0001 Hedges' g: 0,4 [0,24; 0,56]	
Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht		
PGI-S (Schwere der Nachtsymptome) ^b	LSMWD: -0,31 [-0,44; -0,18] p < 0,0001 Hedges' g: -0,44 [-0,62; -0,26]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PGI-C (Veränderung der Nachtsymptome) ^b	LSMWD: -0,46 [-0,65; -0,26] p < 0,0001 Hedges' g: -0,43 [-0,61; -0,24]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^a		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome am Tag			
PGA-S (Schwere der Tagessymptome)	LSMWD: -0,61 [-0,82; -0,39] p < 0,0001 Hedges' g: -0,49 [-0,66; -0,31]		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PGI-C (Veränderung der Tagessymptome)	LSMWD: -0,56 [-0,78; -0,33] p < 0,0001 Hedges' g: -0,43 [-0,61; -0,25]		
Nebenwirkungen			
Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der SDQ-VAS			
Morgendliche Schläfrigkeit	LSMWD: 4,53 [2,37; 6,69] p < 0,0001		Statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Daridorexant
Gesamtraten UE ^d	Studie 301^e	Studie 303^e	Kein Schaden
Alle UE	RR: 1,05 [0,86; 1,29] p = 0,6198	RR: 1,14 [0,76; 1,72] p = 0,5177	
sUE	RR: 0,71 [0,23; 2,23] p = 0,5618	RR: 0,28 [0,05; 1,62] p = 0,1538	
SUE	RR: 0,44 [0,13; 1,55] p = 0,2026	RR: 2,91 [0,37; 23,14] p = 0,312	
UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten	RR: 0,33 [0,11; 1,00] p = 0,0499	RR: 1,87 [0,42; 8,4] p = 0,4127	
Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT ^f	Studie 301^e	Studie 303^e	
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	RR: 2,63 [1,18; 5,84] p = 0,0179	- ^g	Kein Schaden
Schwere Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT ^f	Studie 301^e	Studie 303^e	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^a		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SOC Psychiatrische Erkrankungen	- ^g	POR: 0,03 [0,0; 0,69] p = 0,0279	
<p>Angabe der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).</p> <p>a: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>b: Für den Endpunkt liegen nur Ergebnisse über 12 Wochen aus der Studie 301 vor.</p> <p>c: Der Begriff Tagesaktivität, im Sinne des „Daytime Functioning“, bezieht sich auf das Antriebs- bzw. energetische Niveau.</p> <p>d: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UE dar bzw. alle Ereignisse, welche die vorgegebene Kondition erfüllen. Für alle nicht dargestellten UE sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten. Ist eine der Studien nicht unter dem jeweiligen UE gelistet, bedeutet dies, dass das Ereignis in dieser Studie nicht aufgetreten ist.</p> <p>e: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16.</p> <p>f: Dargestellt sind nur die SOC und PT mit signifikantem Ergebnis.</p> <p>g: Ergebnis nicht statistisch signifikant.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnie; ISI: Insomnia Severity Index; KI: Konfidenzintervall; LPS: Einschlaf latenz; LS: Least Square; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; PGA-S: Patient Global Scale of Disease Severity; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; POR: Peto Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff; RR: Relatives Risiko; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; SOC: Systemorganklasse; sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer; sUE: Schweres unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ); WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Chronische Insomnie	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Studien 301 und 303 zeigen in der Gesamtschau über 52 Wochen einen **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Daridorexant 50 mg gegenüber Best-Supportive-Care bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnie (Gesamtes Anwendungsgebiet).

Insgesamt erweist sich Daridorexant im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives und sicheres Arzneimittel. Hervorzuheben ist insbesondere die Konsistenz der Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit von Daridorexant: In allen als patientenrelevant erachteten Endpunkten der Kategorie Morbidität zeigt Daridorexant hinsichtlich der klinisch zu beobachtenden Unterschiede einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Best-Supportive-Care, für den in allen Fällen die Relevanz der Effekte auch durch die Größe der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) bestätigt werden kann.

Bezüglich der Verbesserung der Krankheitssituation in der Nacht zeigt sich hinsichtlich der Einschlafzeit (Latency to Persistent Sleep, LPS) eine deutliche, und hinsichtlich des Durchschlafens (Wake After Sleep Onset, WASO) gar eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Dies spiegeln auch die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität wider. Hinsichtlich der empfundenen Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST) wird bereits nach 12 Wochen unter Daridorexant im Mittel eine Verlängerung der empfundenen Gesamtschlafdauer (sTST) von ca. 1 Stunde erreicht, während hingegen unter Best-Supportive-Care ein solcher Wert während der gesamten Studiendauer nicht erreicht wird. Die Betroffenen schlafen über die gesamten 52 Wochen unter Daridorexant signifikant länger, was einer nachhaltigen und gegenüber der zVT moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens entspricht. Auch die zu beobachtenden statistisch signifikanten Ergebnisse in den patientenberichteten Endpunkten Schlaftiefe und Schlafqualität, erhoben mittels der entsprechenden visuellen Analogskala (VAS) des standardisierten validierten Schlaftagebuchs (Sleep Diary Questionnaire, SDQ) sowie der Globalen Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht (Patient Global Impression of Severity, PGI-S [Schwere der Nachtsymptome] und Patient Global Impression of Change, PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome]) bestätigen die langfristige Freiheit von schwerwiegenden nächtlichen Symptomen. Auch bei der Bewertung des Schweregrads ihrer Insomnie durch die Betroffenen mittels Insomnia Severity Index (ISI) zeigt sich eine klinisch relevante, statistisch signifikant größere Verbesserung unter Behandlung mit Daridorexant. In

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Gesamtschau kann daher für die Verbesserung der Symptome in der Nacht unter Behandlung mit Daridorexant ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Bezüglich der Verbesserung der Krankheitssituation am Tag ist gemäß Zulassung das Alleinstellungsmerkmal von Daridorexant die Abschwächung schwerwiegender, mit der Tagesaktivität zusammenhängender Symptome. Die Wirksamkeit von Daridorexant hinsichtlich der Verlängerung sowie der Verbesserung eines qualitativ erholsamen Schlafs in der Nacht spiegelt sich in einer Verbesserung der Tagessymptomatik der Betroffenen wider. Die spürbare Linderung der Auswirkungen der Chronischen Insomnie am Tag zeigt sich einerseits anhand des statistisch signifikanten Vorteils von Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care in der Selbstbewertung der Tagesaktivität durch die Betroffenen mittels des Fragebogens zur Tagesaktivität bei Insomnie (Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire, IDSIQ): Die Überlegenheit von Daridorexant in allen Aspekten der Tagesaktivität, sowohl hinsichtlich Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit als auch insgesamt stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Dies ist insbesondere relevant, weil eine Verbesserung der Tagesaktivität im Sinne des „Daytime Functioning“ (also des Antriebs- und energetischen Niveaus) für Erwachsene mit Chronischer Insomnie direkt wahrnehmbar ist und erheblich zum Wohlbefinden beiträgt. Im Einklang mit diesen Ergebnissen erfahren Betroffene unter Daridorexant zudem eine relevante Verbesserung ihrer Tagesaktivität gemessen anhand der standardisierten validierten SDQ-VAS Wachheit am Tag und Tagesaktivität. Vor allem aber belegen auch die etablierten und patientenrelevanten Skalen für die Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome am Tag sowohl hinsichtlich der Schwere (Patient Global Assessment of Disease Severity, PGA-S) als auch der Veränderung (PGI-C) der Symptome am Tag eine gegenüber der zVT Best-Supportive-Care bisher nicht erreichte deutliche Abschwächung schwerwiegender Symptome durch Daridorexant. In der Gesamtschau kann daher für die Verbesserung der Symptome am Tag unter Behandlung mit Daridorexant ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Insgesamt zeigen die für die Behandlung mit Daridorexant beobachteten Vorteile sowohl bei Nacht- als auch Tagessymptomen, dass Daridorexant die unterschiedlichen Belastungen, die mit einer chronischen Insomnie sowohl in der Nacht als auch am Tag einhergehen, nachweislich reduziert.

Die beschriebene Überlegenheit hinsichtlich der Wirksamkeit von Daridorexant im Vergleich zu Best-Supportive-Care geht einher mit einem Sicherheitsprofil, das mit dem von Best-Supportive-Care vergleichbar ist. Mit Daridorexant steht somit eine wirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption für Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie) zur Verfügung, deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.

In der Gesamtschau wird mithilfe von Daridorexant nicht nur das Einschlafen und Durchschlafen sowie die gesamte Schlafdauer der Betroffenen deutlich verbessert, es zeigt sich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

unter der Behandlung mit Daridorexant insbesondere auch eine deutliche Verbesserung der Tagesaktivität im Sinne des „Daytime Functioning“, also des Antriebs- bzw. energetischen Niveaus. Somit wird bei den Betroffenen eine äußerst relevante, spürbare und schwerwiegende Belastung im Alltag abgeschwächt, die eine direkte Folge der Chronischen Insomnie darstellt. Insgesamt fühlen sich die Betroffenen unter einer Behandlung mit Daridorexant tagsüber spürbar wacher und aktiver und verfügen nachweislich über eine erhöhte Aufmerksamkeit und verbesserte Stimmung. Zur Einordnung der gezeigten signifikanten Vorteile von Daridorexant im Vergleich zu Best-Supportive-Care ist zu berücksichtigen, dass die für den Vergleichsarm beobachteten Ergebnisse von einer strukturierten und effektiven Versorgung aller Betroffenen in der Studie zeugen.

Für das Ausmaß des Zusatznutzens spricht auch, dass Daridorexant die erste bedarfsgerechte Therapie der Chronischen Insomnie ist, wobei die patientenrelevante Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Daridorexant bis zu 52 Wochen nachgewiesen werden kann. Da die Anwendungsdauer nicht beschränkt ist, schließt Daridorexant eine Therapielücke, die zuvor aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit der Psychotherapie (als konventionelle KVT-I in Einzel- oder Gruppentherapie) und des Fehlens einer medikamentösen Therapieoption mit regulärer Zulassung ohne Beschränkung der Anwendungsdauer bestand.

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

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

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

Bei der Chronischen Insomnie handelt es sich um eine Schlafstörung, die durch eine verminderte Schlafquantität oder -qualität charakterisiert ist und als Folge davon eine relevante Beeinträchtigung der Tagesaktivität (im Sinne des „Daytime Functioning“) mit sich bringt. Gemäß des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-5 treten die Symptome über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten und zumindest dreimal pro Woche auf und äußern sich am Tag unter anderem in Müdigkeit, Schläfrigkeit, Gemütsstörungen und kognitiven Beeinträchtigungen. Im Alltag führen diese Beschwerden zu erheblichen Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen, sowie verhaltensbezogenen Lebensbereichen.

In Deutschland erfolgt die Kodierung nach wie vor nach der international statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD)-10-German Modification (GM), in welcher die nichtorganische Insomnie (F51.0), die über einen Zeitraum von zumindest vier Wochen besteht, im Kapitel V (Psychische und Verhaltensstörungen) aufgeführt wird. In der deutschen Entwurfsfassung der ICD-11 wird hingegen die Chronische Insomnie (7A00) erstmals als eigenständige Allgemeinerkrankung anerkannt und im neu eingeführten Kapitel 07 (Schlaf-Wach-Störungen) gelistet.

Daridorexant (QUVIVIQ®) wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Dies entspricht der Definition der Chronischen Insomnie gemäß DSM-5 und ICD-11. Im vorliegenden Dossier wird der patientenrelevante Nutzen über das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet von Daridorexant abgeleitet.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aktuelle Behandlungsoptionen

Die erste Therapieoption bei Chronischer Insomnie ist eine KVT-I. Diese ist jedoch nur bedingt einsetzbar, da mehr als die Hälfte der Betroffenen eine solche Therapie ablehnen und/oder die konventionelle KVT-I nicht in hinreichendem Maße im Versorgungsalltag zur Verfügung steht. Inzwischen sind DiGA verfügbar, welche Inhalte der KVT-I über eine App vermitteln, deren Einsatz im Versorgungsalltag jedoch noch limitiert ist.

Bisher stehen für die Chronische Insomnie regelhaft keine medikamentösen Behandlungsoptionen zur Verfügung. Benzodiazepine und Z-Substanzen sind vor allem aufgrund des hohen Risikos für Toleranzentwicklung und Abhängigkeit nur für eine Kurzzeitbehandlung von maximal 28 Tagen zugelassen bzw. verordnungsfähig.

Bestehendes Versorgungsdefizit

Der hohe ungedeckte medizinische Bedarf in der vorliegenden Indikation wird durch eine Analyse von Heidbreder et al. deutlich. Diese zeigte, dass die Mehrzahl der Personen mit einer ärztlich diagnostizierten Insomnie nicht mit einem zugelassenen verschreibungspflichtigen Arzneimittel behandelt wird (74%) und dieses auch nicht angeboten bekommt (84% aller Unbehandelten). Letzteres weist auf die Zurückhaltung seitens der ärztlichen Fachpersonen in Deutschland hin, potenziell abhängigkeitsinduzierende Arzneimittel zu verschreiben.

In Europa steht mit Daridorexant als erstem und einzigem Medikament einer neuen Wirkstoffklasse – den dualen Orexin-Rezeptor-Antagonisten (DORA) – nun erstmals eine medikamentöse Behandlungsoption zur Verfügung, deren Anwendung bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnie nicht auf eine kurzzeitige Behandlung beschränkt ist. In klinischen Studien bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnie zeigte Daridorexant eine signifikante und nachhaltige Verbesserung nächtlicher Symptome sowie der Tagesaktivität, einhergehend mit einem Verträglichkeitsprofil, das mit Best-Supportive-Care vergleichbar ist.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Chronische Insomnie	8.296–218.465
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Chronische Insomnie	Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie) von mindestens 3 Monaten Dauer und beträchtlichem Einfluss auf die Tagesaktivität ^{b,c}	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	8.296–218.465
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Gesamtes Anwendungsgebiet c: Der Begriff Tagesaktivität, im Sinne des „Daytime Functioning“, bezieht sich auf das Antriebs- bzw. energetische Niveau. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Chronische Insomnie	91,13–1.141,08 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Chronische Insomnie	Best-Supportive-Care ^b	Zielpopulation	232,63–2.078,68 €
		Konventionelle KVT-I	Zielpopulation	541,08–2.078,68 €
		Digitale KVT-I	Zielpopulation	232,63–1.026,56 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Best-Supportive-Care umfasst die konventionelle KVT-I als Einzel- oder Gruppentherapie sowie die digitale KVT-I mittels DiGA (alle KVT-I-Verfahren schließen strukturierte Schlafhygienemaßnahmen mit ein) und entspricht somit im vorliegenden Anwendungsgebiet einer Optimierten nicht-medikamentösen Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit.

DiGA: Digitale Gesundheitsanwendung; KVT-I: Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von QUVIVIQ® sind in der Fachinformation sowie im Risk-Management-Plan und dem European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation von Daridorexant (QUVIVIQ®) beschrieben. Es wird die Schreibweise aus der jeweiligen Information übernommen.

Anforderungen an die Qualifikationen von ärztlichen Fachpersonen

Es werden in der Fachinformation keine besonderen Anforderungen an die Qualifikationen von ärztlichen Fachpersonen gestellt.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt eine 50-mg-Tablette einmal pro Nacht und ist abends in den 30 Minuten vor dem Zubettgehen einzunehmen. Je nach klinischer Einschätzung können einige Patienten mit 25 mg einmal pro Nacht behandelt werden.

Die maximale Tagesdosis beträgt 50 mg.

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Versäumte Einnahme*

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

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung beträgt die empfohlene Dosis eine 25-mg-Tablette einmal pro Nacht. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Daridorexant nicht untersucht und eine Einnahme wird für diese Patienten nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (einschließlich schwerer Nierenfunktionsstörung) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Gleichzeitige Anwendung von mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren

Bei einer gleichzeitigen Anwendung von mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren beträgt die empfohlene Dosis eine 25-mg-Tablette einmal pro Nacht.

Der Verzehr von Grapefruit oder Grapefruitsaft am Abend sollte vermieden werden.

Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit dämpfendem Effekt auf das zentrale Nervensystem (ZNS)

Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das zentrale Nervensystem (ZNS) kann eine Dosisanpassung von QUVIVIQ und/oder der anderen Arzneimittel erforderlich sein, je nach Beurteilung der klinischen Situation aufgrund potenziell additiver Wirkungen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (> 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten über 75 Jahren liegen begrenzte Daten vor. Für Patienten, die älter als 85 Jahre sind, liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daridorexant bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

QUVIVIQ kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden. Die Einnahme von QUVIVIQ unmittelbar nach einer großen Mahlzeit kann jedoch die Wirkung auf das Einschlafen reduzieren.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Narkolepsie.
- Gleichzeitige Einnahme starker CYP3A4-Inhibitoren.

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen***Ältere Personen***

Wegen der allgemeinen Sturzgefahr bei älteren Personen sollte Daridorexant in dieser Population mit Vorsicht angewendet werden, obwohl in klinischen Studien keine Zunahme der Sturzhäufigkeit unter Daridorexant im Vergleich zu Placebo beobachtet worden ist.

Bei Patienten über 75 Jahren sollte QUVIVIQ mit Vorsicht angewendet werden, da die für diese Population verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit begrenzt sind.

ZNS-dämpfende Wirkungen

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

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

Patienten sollte hinsichtlich des Konsums von Alkohol während der Behandlung mit QUVIVIQ zur Vorsicht geraten werden.

Schlafparalyse, Halluzinationen und Kataplexie-ähnliche Symptome

Bei der Anwendung von Daridorexant kann eine Schlafparalyse, d. h. eine bis zu mehrere Minuten dauernde Unfähigkeit, sich während des Schlaf-Wach-Übergangs zu bewegen oder zu sprechen, sowie hypnagoge/hypnopompe Halluzinationen, einschließlich eindringlicher und verstörender Wahrnehmungen, auftreten, hauptsächlich in den ersten Wochen der Behandlung.

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

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

Verschlechterung einer Depression und Suizidgedanken

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

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

Patienten mit psychiatrischen Begleiterkrankungen

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

Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion

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

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

Missbrauchspotenzial und Abhängigkeit

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

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

Leberfunktionsstörung

Eine Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Natrium

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Daridorexant

CYP3A4-Inhibitoren

Bei gesunden Probanden erhöhte die gleichzeitige Gabe von Daridorexant 25 mg und dem mäßig starken CYP3A4-Inhibitor Diltiazem (240 mg einmal täglich) die Expositionsparameter AUC und C_{max} für Daridorexant um den Faktor 2,4 bzw. 1,4. Bei Patienten, die mäßig starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Ciprofloxacin, Cyclosporin) einnehmen, beträgt die empfohlene Dosis QUVIVIQ 25 mg.

Es wurde keine klinische Studie mit einem starken CYP3A4-Inhibitor durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von QUVIVIQ mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Clarithromycin, Ritonavir) ist kontraindiziert.

Der Verzehr von Grapefruit oder Grapefruitsaft am Abend sollte vermieden werden.

CYP3A4-Induktoren

Bei gesunden Probanden reduzierte die gleichzeitige Gabe mit Efavirenz (600 mg einmal täglich), einem mäßig starken CYP3A4-Induktor, die Expositionsparameter AUC und C_{max} für Daridorexant um 61% bzw. 35%.

Basierend auf diesen Ergebnissen reduziert die gleichzeitige Anwendung eines mäßig starken oder starken CYP3A4-Induktors die Exposition gegenüber Daridorexant signifikant, was zu einer Verringerung der Wirksamkeit führen kann.

Magen-pH-Modifikatoren

Die Löslichkeit von Daridorexant ist pH-abhängig. Bei gesunden Probanden erhöhte die gleichzeitige Gabe von Famotidin (40 mg), einem Hemmer der Magensäuresekretion, die C_{max} für Daridorexant um 39%, während die AUC unverändert blieb.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von QUVIVIQ mit magensäurereduzierenden Arzneimitteln ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Citalopram

Bei gesunden Probanden zeigte die gleichzeitige Gabe von 20 mg Citalopram, einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die PK von 50 mg Daridorexant.

Wirkungen von Daridorexant auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel*CYP3A4-Substrate*

In einer klinischen Studie bei gesunden Probanden, die Daridorexant und Midazolam, ein sensitives CYP3A4-Substrat, erhielten, beeinflusste Daridorexant bei einer Dosis von 25 mg nicht die PK von Midazolam, was bei dieser Dosis auf ein Fehlen einer CYP3A4-Induktion oder -Inhibition hinweist. In einer klinischen Studie bei gesunden Probanden, die 50 mg Daridorexant und Midazolam erhielten, erhöhte sich die Exposition (AUC) gegenüber Midazolam um 42%, was auf eine leichte CYP3A4-Inhibition hinweist. Die gleichzeitige Gabe von 50 mg QUVIVIQ und sensitiven CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. hochdosiertes Simvastatin, Tacrolimus) sollte mit Vorsicht erfolgen. In derselben Studie führte die Gabe von Daridorexant 50 mg über 7 Tage nicht zu einer CYP3A4-Induktion, sodass Kontrazeptiva zusammen mit QUVIVIQ angewendet werden können.

CYP2C9-Substrate

In einer klinischen Studie bei gesunden Probanden, die Daridorexant und Warfarin, ein sensitives CYP2C9-Substrat, erhielten, beeinflusste Daridorexant bei einer Dosis von 50 mg nicht die PK und PD von Warfarin, was auf das Fehlen eines Effekts auf CYP2C9 hinweist. QUVIVIQ kann gleichzeitig mit CYP2C9-Substraten ohne Dosisanpassung angewendet werden.

BCRP-Substrate oder P-gp-Transporter

In klinischen Studien bei gesunden Probanden, die 25 mg und 50 mg Daridorexant und Rosuvastatin, ein BCRP-Substrat, erhielten, beeinflusste Daridorexant nicht die PK von Rosuvastatin, was auf ein Fehlen einer BCRP-Inhibition hinweist. QUVIVIQ kann gleichzeitig mit BCRP-Substraten ohne Dosisanpassung angewendet werden.

In einer klinischen Studie bei gesunden Probanden, die 50 mg Daridorexant und Dabigatranetexilat, ein sensitives P-gp-Substrat, erhielten, erhöhte sich die AUC und die C_{\max} von Dabigatran um 42% bzw. 29%, was auf eine leichte P-gp-Inhibition hinweist. Die gleichzeitige Gabe von QUVIVIQ mit P-gp-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Digoxin) sollte mit Vorsicht erfolgen.

Alkohol

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Einnahme von Alkohol zu einer verzögerten Aufnahme von Daridorexant (t_{\max} erhöht um 1,25 h). Die Daridorexant-Exposition (C_{\max} und AUC) und $t_{1/2}$ blieben unverändert.

Citalopram

Bei gesunden Probanden wurde die PK von Citalopram im Steady-State bei der gleichzeitigen Gabe von 50 mg Daridorexant nicht beeinflusst.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Alkohol

Die gleichzeitige Gabe von 50 mg Daridorexant mit Alkohol führte zu additiven Wirkungen auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit.

Citalopram

Bei der gleichzeitigen Gabe von 50 mg Daridorexant und 20 mg Citalopram bei gesunden Probanden wurden im Steady-State keine relevanten Wechselwirkungen mit Einfluss auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Daridorexant bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädigende Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.

Daher sollte QUVIVIQ während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn eine Behandlung mit Daridorexant aufgrund des klinischen Zustands der Schwangeren erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Daridorexant oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Daten aus tierexperimentellen Studien zeigen, dass Daridorexant und seine Metaboliten in die Milch übergehen.

Das Risiko einer übermäßigen Somnolenz beim gestillten Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit QUVIVIQ verzichtet werden soll/die Behandlung mit QUVIVIQ zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung einer Daridorexant-Exposition auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf eine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität hin.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Hypnotika haben einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktiv kontrollierte Cross-over-Studie evaluierte die Auswirkung der abendlichen Gabe von Daridorexant auf die Verkehrstüchtigkeit am Folgetag. Dies wurde untersucht mit Hilfe eines Fahrsimulators 9 Stunden nach der Dosisgabe bei gesunden Probanden ohne Insomnie im Alter zwischen 50 und 79 Jahren. Der Test wurde nach einer Nacht (Initialdosis) und nach 4 aufeinanderfolgenden Nächten unter Behandlung mit Daridorexant 50 mg durchgeführt. Zopiclon 7,5 mg wurde als aktiver Komparator verwendet.

Am Morgen nach Gabe der Initialdosis ergab sich gemessen an der Standardabweichung der lateralen Fahrbahn-Position (Standard Deviation of the Lateral Position, SDLP) eine Beeinträchtigung der simulierten Verkehrstüchtigkeit durch Daridorexant. Nach weiteren 4 aufeinanderfolgenden Nächten unter Gabe von Daridorexant wurden keine Wirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit beobachtet. Zopiclon beeinträchtigte die simulierte Verkehrstüchtigkeit zu beiden Zeitpunkten signifikant.

Vor allem in den ersten Tagen der Therapie sollten Patienten bei potenziell gefährlichen Aktivitäten, dem Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen schwerer Maschinen vorsichtig sein, es sei denn, sie fühlen sich völlig wach. Zur Minimierung des Risikos wird empfohlen, etwa 9 Stunden zwischen der Einnahme von QUVIVIQ und dem Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen von Maschinen zu warten.