

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Daridorexant (QUVIVIQ®)*

Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

### **Modul 3 A**

*Chronische Insomnie (Gesamtes Anwendungsgebiet)*

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

Stand: 28.02.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>11</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	40
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	56
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	71
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	76
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	83
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	84
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	85
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	90
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	91
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	91
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	92

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	95
<b>Anhang 3-A: Wirksamkeit von Daridorexant in den Studien 301 und 303.....</b>	<b>96</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Die drei Ebenen des Hyperarousals .....	22
Tabelle 3-2: Diagnostische Kriterien der Insomnie .....	26
Tabelle 3-3: Insomnia Severity Index (Schweregrade).....	28
Tabelle 3-4: Darstellung der Erhebungsbögen und Symptome der Chronischen Insomnie ....	28
Tabelle 3-5: Störungsspezifische Psychotherapie der Insomnie: KVT-I.....	32
Tabelle 3-6: Kriterien zur Wahl eines geeigneten Hypnotikums.....	40
Tabelle 3-7: Schätzungen der Behandlungsprävalenz für die Jahre 2010 bis 2015.....	42
Tabelle 3-8: Bevölkerungsstruktur in Deutschland.....	42
Tabelle 3-9: Berechnung der Behandlungsprävalenz für den Zeitraum 2017 bis 2022.....	43
Tabelle 3-10: Berechnung der Behandlungsprävalenz für den Zeitraum 2023 bis 2028.....	43
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	44
Tabelle 3-12: Bevölkerungsstruktur in Deutschland.....	45
Tabelle 3-13: Prävalenz der F51.0 AU-Diagnosen und beliebigen Diagnosen (aus mindestens einem der nachfolgenden Bereiche: stationär, ambulant, AU) .....	46
Tabelle 3-14: Hochrechnung der Behandlungsprävalenz für den Zeitraum 2017 bis 2024.....	47
Tabelle 3-15: Zusammenfassende Darstellung der Berechnungsschritte zur Herleitung der GKV-Zielpopulation .....	48
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	60
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	61
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	67
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	69
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	70
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	71
Tabelle 3-25: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP .....	85

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 92

Tabelle 3-27: Wirksamkeit von Daridorexant in der Studie 301 ..... 96

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Disponierende, auslösende und aufrechterhaltende Faktoren der Insomnie ..	20
Abbildung 3-2: Hypnogramm eines gesunden Menschen mit physiologischem Schlafverhalten.....	24
Abbildung 3-3: Hypnogramm eines an einer Insomnie erkrankten Menschen mit einer Durchschlafstörung .....	24
Abbildung 3-4: Hypnogramm eines an einer Insomnie erkrankten Menschen mit einer Einschlafstörung.....	25
Abbildung 3-5: Hypnogramm eines an einer Insomnie erkrankten Menschen mit einer Durchschlafstörung und frühmorgendlichem Erwachen.....	25
Abbildung 3-6: Behandlungspfad bei Insomnie.....	30
Abbildung 3-7: Flussdiagramm zur Berechnung der für das Anwendungsgebiet von Daridorexant relevanten Zielpopulation.....	45
Abbildung 3-8: Veränderung gegenüber Baseline für den sekundären Endpunkt sTST unter Daridorexant 50 mg und Best-Supportive-Care, operationalisiert als Placebo, in der Studie 301.....	98
Abbildung 3-9: Veränderung gegenüber Baseline für den sekundären Endpunkt IDSIQ-Symptomskala Tagesschläfrigkeit unter Daridorexant 50 mg und Best-Supportive-Care, operationalisiert als Placebo, in der Studie 301 .....	99
Abbildung 3-10: Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt sTST unter Daridorexant 50 mg und Best-Supportive-Care, operationalisiert als Placebo, in der Studie 301 und der Langzeit-Fortsetzungsstudie 303 .....	100
Abbildung 3-11: Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt IDSIQ-Gesamtwert unter Daridorexant 50 mg und Best-Supportive-Care, operationalisiert als Placebo, in der Studie 301 und der Langzeit-Fortsetzungsstudie 303 .....	101

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
App	Anwendung (Application)
AU	Arbeitsunfähigkeit
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSC	Best-Supportive-Care
C <sub>max</sub>	Maximale Plasmakonzentration
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CREB	Cyclic Adenosine Monophosphate-Response Element-Binding Protein
C-SSRS	Bewertungsskala für Suizidgedanken und -verhalten der Columbia Universität (Columbia Suicide Severity Rating Scale)
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DDD	Definierte Tagestherapiedosis (Defined Daily Dose)
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland – Welle 1
DGPPN	Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DiGA	Digitale Gesundheitsanwendung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DORA	Dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Version
DSST	Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (Digit Symbol Substitution Test)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEG	Elektroenzephalogramm

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EKG	Elektrokardiographie
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulographie
EPAR	European Public Assessment Report
ESRS	European Sleep Research Society
EU	Europäische Union
FEV <sub>1</sub>	Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 Second)
FI	Fachinformation
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure ( $\gamma$ -Amino Butyric Acid)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
GOP	Gebührenordnungsposition
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICSD-3	Internationale Klassifikation der Schlafstörungen, 3. Version (International Classification of Sleep Disorders)
IDSIQ	Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnie (Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire)
ISI	Insomnia Severity Index
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
KVT-I	Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie
LPS	Einschlaflatenz (Latency to Persistent Sleep)
LS	Methode der kleinsten Quadrate (Least Square)
LSO	Verzögerter Schlafbeginn (Latency to Sleep Onset)
LSM	Mittelwert gemäß Methode der kleinsten Quadrate (Least Squares Mean)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
n	Anzahl
N1	Leichtschlaf
N2	Robuster Schlaf
N3	Tiefschlaf
NHWS	Nationale Umfrage zu Gesundheit und Wellness (National Health and Wellness Survey)
Non-REM	Non-Rapid Eye Movement
OR	Odds Ratio
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
p.o.	Peroral
PD	Pharmakodynamik
P-gp	P-Glykoprotein
PK	Pharmakokinetik
PSUR	Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
REM	Rapid Eye Movement
RMP	Risikomanagementplan
RO	Auswaschphase (Run-Out Phase)
SDLP	Standardabweichung der lateralen Fahrbahn-Position (Standard Deviation of the Lateral Position)
SDS	Invaliditätsskala nach Sheehan (Sheehan Disability Scale)
SDQ	Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch (Sleep Diary Questionnaire)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
sLSO	Empfundener verzögerter Schlafbeginn (Subjective Latency to Sleep Onset)
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (Selektive Serotonin Reuptake Inhibitor)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
sTST	Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time)
sWASO	Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Subjective Wake After Sleep Onset)
SWS	Langsamer Wellenschlaf (Slow Wave Sleep)
$t_{1/2}$	Plasmahalbwertszeit
$t_{max}$	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration
TST	Gesamtschlafdauer (Total Sleep Time)
UE	Unerwünschtes Ereignis
W	Wachzustand
WASO	Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Wake After Sleep Onset)
ZNS	Zentrales Nervensystem

**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.

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das Anwendungsgebiet von Daridorexant lautet:

QUVIVIQ ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben (1).

Als Kurzbezeichnung wird „Chronische Insomnie“ gewählt.

Gemäß Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) Anlage III, Nr. 32 (Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung) (Nr. 32 Anlage III AM-RL) ist die Verordnungsfähigkeit von Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) in Deutschland im Allgemeinen auf bis zu vier Wochen (28 Tage) beschränkt (2). Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens von Daridorexant hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) daher bestimmt, dass das mit Inverkehrbringen von Daridorexant einzureichende Dossier lediglich eine Kurzzeittherapie bis zu vier Wochen (28 Tage) umfassen kann (3). Mit dem Beschluss des G-BA vom 17. August 2023 wurde nun die allgemeine Verordnungseinschränkung von Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa neu in (a) und (b) strukturiert. Insbesondere wurde unter dem neuen Unterpunkt (b) der Wirkstoff Daridorexant explizit ausgenommen (4):

„32. Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) zur Behandlung von Schlafstörungen,

a) ausgenommen

- zur Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen oder
- für eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung in medizinisch begründeten Einzelfällen. Eine längerfristige Anwendung von Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa ist besonders zu begründen.

b) ausgenommen

- zur Behandlung eines gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus (Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom) bei vollständig blinden Personen oder
- für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren oder

- **Daridorexant für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung ist innerhalb der ersten 3 Monate und anschließend in regelmäßigen Abständen zu beurteilen. Darüber hinaus sind Patientinnen und Patienten mit anamnestischem Missbrauch oder Abhängigkeit von Alkohol oder anderen Substanzen sorgfältig hinsichtlich eines möglichen Missbrauchs von Daridorexant zu überwachen.“**

Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens von Daridorexant am 15. November 2022 erfolgte die Einreichung des Dossiers D-891 zur Nutzenbewertung von Daridorexant 50 mg im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben (Kurzbezeichnung Chronische Insomnische Störung) (im Folgenden AMNOG-1 genannt). Aufgrund der zu diesem Zeitpunkt bestehenden Verordnungseinschränkung gemäß Nr. 32 Anlage III AM-RL für Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa wurde in jenem AMNOG-1-Dossier der Nutzen und Zusatznutzen von Daridorexant im Vergleich zur zVT zunächst für eine Behandlungsdauer von bis zu 28 Tagen (Kurzbezeichnung 28 Tage) abgeleitet. Mit der am 17. August 2023 vom G-BA beschlossenen Änderung der Nr. 32 Anlage III AM-RL, welche Daridorexant explizit von der Verordnungseinschränkung für Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa ausnimmt, ist Idorsia nun aufgerufen, den Nutzen und Zusatznutzen von Daridorexant für das gesamte Anwendungsgebiet darzustellen (im Nachfolgenden AMNOG-2 genannt).

Im vorliegenden Dossier wird daher der patientenrelevante Nutzen und Zusatznutzen über das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet von Daridorexant abgeleitet. Als zVT definiert der G-BA Best-Supportive-Care im Sinne einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität (5). 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 aus Sicht von Idorsia einer Optimierten nicht-medikamentösen Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit.

Der Festlegung der zVT durch den G-BA wird gefolgt.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Ein Beratungsgespräch (2023-B-225) mit dem G-BA zum Wirkstoff Daridorexant im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte am 26. Oktober 2023 (5).

Das Anwendungsgebiet wurde 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].“ Nach Verweis auf die bereits nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V vorliegende Nutzenbewertung über die vier-wöchige Therapie (AMONG-1) erläutert der G-BA weiterhin, dass sich „die gemeinsame Betrachtung ergibt (...), weil sich aus der Aufteilung (bis zu 4 Wochen und > 4 Wochen) ausschließlich aufgrund der Versorgungseinschränkung in der Anlage III der AM-RL die nicht vom Anwendungsgebiet adressierte Fragestellung der Kurzzeittherapie ergeben hatte, die mit der Änderung der Anlage III der AM-RL nun entfallen ist“.

Die zVT wurde vom G-BA wie folgt festgelegt:

- Best-Supportive-Care

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.“ Der G-BA weist darauf hin, dass zum Zeitpunkt der Beratung keine gültigen Leitlinien vorliegen und insgesamt „keine aussagekräftige Evidenz für die Langzeittherapie von Schlafstörungen vorliegt“.

Zwar stellt der G-BA fest, dass „zur Behandlung der Schlafstörung (...) neben Daridorexant Wirkstoffe aus den unterschiedlichen Wirkstoffklassen der Benzodiazepine (...), Antihistaminika (...), sedierende Neuroleptika (...), Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten (...) sowie Clomethiazol, L-Tryptophan, Chloralhydrat oder Melatonin zugelassen [sind]“, diese würden aber „aufgrund der Zulassung mit in der Regel nur kurzzeitiger Anwendung oder bei Begleiterkrankungen, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen“. Dennoch weist der G-BA darauf hin, dass „im Verlauf einer Langzeittherapie (...) für Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit kurzwirksamen Benzodiazepinen und Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten angezeigt sein [kann].“

Daneben empfiehlt der G-BA in Übereinstimmung mit den Fachgesellschaften die Durchführung einer kognitiven Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I) und verweist darauf, dass „vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen [sei], ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nichtmedikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind“. Auch in der derzeit in Überarbeitung befindlichen S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sowie der Leitlinie der European Sleep Research



Society (ESRS) wird die KVT-I als erste Therapieoption der Insomnie aufgeführt (6, 7). Die konventionelle KVT-I kommt allerdings nicht für alle Betroffenen in Frage und steht weder als Einzel- noch als Gruppentherapie flächendeckend in hinreichendem Maße im klinischen Alltag zur Verfügung (3). Allerdings gibt es mittlerweile digitalisierte Anwendungsformen (digitale Gesundheitsanwendungen, DiGA), welche Inhalte der KVT-I über eine Anwendung (Application, App) vermitteln. Ihr Einsatz im Versorgungsalltag ist jedoch noch limitiert (8).

Idorsia sieht durch die zVT Best-Supportive-Care im vorliegenden Anwendungsgebiet den Anspruch an eine Optimierte nicht-medikamentöse 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. Bezüglich einer Umsetzung der zVT im Rahmen einer klinischen Studie ist dabei konkretisierend festzuhalten, dass gemäß der Arzneimittelrichtlinie vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen ist, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nicht-medikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind (5), und gemäß Leitlinie eine KVT-I im Vorfeld einer pharmakologischen Behandlung empfohlen wird (7, 9). Der Neubeginn einer KVT-I nach begonnener pharmakologischer Therapie ist hingegen gemäß den beschriebenen Empfehlungen nicht angezeigt. Zudem ist zu berücksichtigen, dass der Neubeginn einer KVT-I im Laufe einer randomisierten, kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) im Anwendungsgebiet aufgrund des möglichen Behandlungseffekts der KVT-I auf die Chronische Insomnie der Betroffenen zu einer wesentlichen Verzerrung der Ergebnisse führen kann. Daher ist davon auszugehen, dass der Beginn einer solchen Behandlung während des Studienverlaufes nicht im Sinne der Empfehlungen der Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) zum Studiendesign im Anwendungsgebiet Insomnie wäre, denen zufolge eine aktive Begleitbehandlung im Laufe der Studie kontinuierlich und einem stabilen Protokoll folgend verabreicht werden soll, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden.

Weiterhin ist aus Sicht von Idorsia eine Kurzzeittherapie mit Benzodiazepinen und Z-Substanzen bei einer Chronischen Insomnie nicht angezeigt und entspricht auch nicht dem Versorgungskontext. Vielmehr besteht aufgrund des hohen Abhängigkeitspotenzials dieser Wirkstoffklassen insgesamt eine große Zurückhaltung in der Ärzteschaft, Betroffene überhaupt medikamentös zu behandeln (10). Zudem wird eine wiederholte vier-wöchige Gabe von kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Z-Substanzen auch seitens des G-BA nicht als zweckmäßig angesehen (3). Auch besitzen diese Wirkstoffe weder eine Evidenz noch eine regelhafte Zulassung für die Chronische Insomnie. Nicht zuletzt ist festzuhalten, dass eine aktive Ad-hoc-Behandlungsoption mit einer medikamentösen Kurzzeittherapie (max. vier Wochen) mit Benzodiazepinen oder Z-Substanzen sowie der notwendigen Ausschleichmaßnahmen (innerhalb dieser vier Wochen) im Laufe einer RCT zu einer wesentlichen Verzerrung führen kann. Gemäß Empfehlungen der EMA zum Studiendesign im Anwendungsgebiet Insomnie sollte eine Begleitbehandlung mit Substanzen, die die Aufmerksamkeit, die intellektuellen Funktionen und das Verhalten der Betroffenen beeinträchtigen können (u. a. mit anderen Hypnotika) entweder gänzlich ausgeschlossen oder kontinuierlich in unveränderter Dosierung, beginnend mindestens vier Wochen vor

Studienbeginn, verabreicht werden, um jegliche Beeinflussung oder Verzerrung auszuschließen (11). Eine Behandlung mit Benzodiazepinen oder Z-Substanzen über die verordnungsfähige Kurzzeittherapie von max. vier Wochen hinaus entspricht jedoch nicht dem deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Als Grundlage für diesen Abschnitt wurden die Fachinformation (FI) des zu bewertenden Arzneimittels (12), die finale Niederschrift zum G-BA Beratungsgespräch 2023-B-225 am 26. Oktober 2023 (5), die Verordnungseinschränkung Nr. 32 Anlage III AM-RL (2), die momentan in Überarbeitung befindliche S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der AWMF (6), die aktuelle europäische ESRS-Leitlinie (7), sowie die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (13) herangezogen.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

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

1. European Medicines Agency (EMA). QUVIVIQ (Daridorexant): EPAR - Medicine overview. 2022. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/quviviq-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/quviviq-epar-medicine-overview_en.pdf). [Zugriff am: 22.01.2024]

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. Stand: 12. Mai 2023. 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. Am-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-281. 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 32 (Daridorexant). 2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. Am-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-225. 2023.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016. 2017.
7. Riemann D, Espie CA, Altena E, Arnardottir ES, Baglioni C, Bassetti CLA, et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. J Sleep Res. 2023.
8. GKV-Spitzenverband. Bericht des GKV-Spitzenverbandes über die Inanspruchnahme und Entwicklung der Versorgung mit Digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGA-Bericht) gemäß § 33a Absatz 6 SGB V. 2023. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/telematik/digitales/2023\\_DiGA\\_Bericht\\_GKV-Spitzenverband.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/telematik/digitales/2023_DiGA_Bericht_GKV-Spitzenverband.pdf). [Zugriff am: 26.02.2024]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). 2024.
10. Heidebreder A, Kunz D, Young P, Benes H, Chalet F-X, Vaillant C, et al. Insomnie in Deutschland – massive Unterversorgung? Insomnia in Germany—massively inadequate care?: Ergebnisse einer prospektiv geplanten Subgruppenanalyse der National Health and Wellness Survey (NHWS) Results of a prospectively planned subgroup analysis of the National Health and Wellness Survey (NHWS). Somnologie. 2024.
11. European Medicines Agency (EMA). Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia. 2011.
12. Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Fachinformation QUVIVIQ (Daridorexant) 25 mg/50 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2023. 2023.
13. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht). S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen – 1. Auflage. Version 01. 2020.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

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 der fünften Ausgabe 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 (1-3). In der aktuellen 11. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD) wird die Chronische Insomnie mit dem Code 7A00 im Kapitel 07 (Schlaf-Wach-Störungen) gelistet (4).

#### **Klassifikation**

Die Klassifikation der Insomnie (auch Insomnische Störung genannt) als eigenständige Erkrankung erfolgte erstmals im DSM-5 im Jahr 2013 und wurde sowohl in der internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (International Classification of Sleep Disorders, ICSD)-3, als auch in der ICD-11, die im Jahr 2022 in Kraft trat, übernommen (2, 4, 5).

Die Insomnie wurde lange Zeit als Folge einer anderen Grunderkrankung, z. B. einer Depression, betrachtet. Dementsprechend wurde noch im DSM-IV zwischen primären und sekundären Insomnien – also Insomnien ohne bzw. mit einer bekannten Grunderkrankung – differenziert. Auch die ICD-10 (6) wurde aus dieser Denkweise heraus entwickelt. Mittlerweile ist jedoch erwiesen, dass beispielsweise Insomnien nicht nur als Begleiterscheinung einer Depression auftreten, sondern darüber hinaus einen unabhängigen Risikofaktor für deren Entstehung darstellen (7, 8). Zudem bleiben die Symptome der Insomnie oft auch nach erfolgter Behandlung einer Depression bestehen. Folglich muss bei gleichzeitigem Vorliegen einer Insomnie und einer psychischen Störung die Behandlung gegebenenfalls auf beide Erkrankungen abzielen (2). Im aktualisierten DSM-5 wurde daher die ursprüngliche Einteilung in primäre und sekundäre Insomnien verlassen und die übergreifende Diagnose „Insomnische Störung“ im Kapitel 12 (Schlaf-Wach-Störungen) geschaffen (2).

In Deutschland erfolgt die Kodierung zum aktuellen Zeitpunkt jedoch nach wie vor nach der ICD-10-German Modification (GM)-Klassifikation, in welcher die nichtorganische Insomnie (F51.0), die über einen Zeitraum von vier Wochen besteht, im Kapitel V (Psychische und Verhaltensstörungen) aufgeführt wird. Die nichtorganische Insomnie soll nur dann diagnostiziert werden, wenn keine anderen organischen Ursachen vorliegen und wird dementsprechend bei Vorliegen einer Komorbidität nicht als eigenständige Erkrankung, sondern lediglich als Symptom klassifiziert (6). In der vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) veröffentlichten deutschen Entwurfsfassung der ICD-11 wird hingegen – entsprechend der Klassifikation des DSM-5 – die Unterscheidung zwischen organisch bedingten und nichtorganischen Insomnien verlassen und die Chronische Insomnie (7A00) als eigenständige Allgemeinerkrankung anerkannt und im neu eingeführten Kapitel 07 (Schlaf-Wach-Störungen) gelistet (4). Im Unterschied zu der aktuell in Deutschland gültigen ICD-10-GM-Klassifikation wird die Insomnie somit primär nicht mehr lediglich als Symptom betrachtet und fällt durch die Einführung eines neuen Kapitels für Schlaf-Wach-Störungen auch nicht mehr in die Kategorie der Psychischen und Verhaltensstörungen (4).

### Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen der Insomnie sind vielfältig und bisher noch nicht vollständig geklärt. In der Schlafforschung wird heute von dem sogenannten 3-P-Modell ausgegangen, dem zufolge prädisponierende, auslösende und aufrechterhaltene Faktoren der Insomnie unterschieden werden (9, 10). Zusätzlich hat sich das Modell zur Überaktivität des Gehirns – auch Hyperarousal-Modell genannt – etabliert, wobei sich die Faktoren beider Modelle gegenseitig bedingen (Abbildung 3-1) (11, 12).

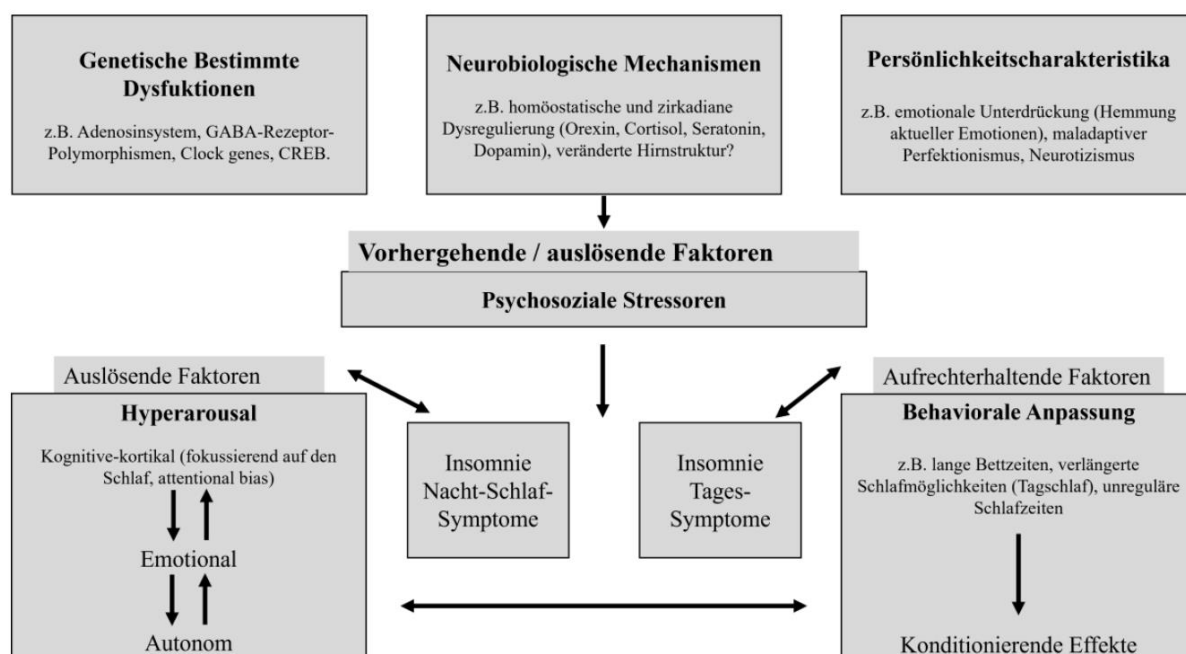


Abbildung 3-1: Disponierende, auslösende und aufrechterhaltende Faktoren der Insomnie  
 CREB: Cyclic Adenosine Monophosphate-Response Element-Binding Protein; GABA:  $\gamma$ -Aminobuttersäure  
 Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf (13)

### ***Prädisponierende Faktoren***

Folgende Faktoren wurden als prädisponierend für die Entstehung einer Insomnie identifiziert:

- Genetische Faktoren, wie beispielsweise der  $\gamma$ -Aminobuttersäure ( $\gamma$ -Amino Butyric Acid, GABA)-Rezeptor-Polymorphismen, welche eine eingeschränkte Funktion der inhibitorischen (d. h. hemmend wirkenden) GABA-Rezeptoren zur Folge haben und dadurch zu einer Dominanz wachheitsfördernder Neurotransmitter wie Dopamin, Orexin oder Adrenalin führen. Des Weiteren kommen genetisch bedingte Dysfunktionen des Adenosinsystems oder verschiedener Signalwege, welche z. B. den zirkadianen Rhythmus steuern, als prädisponierende Faktoren einer Insomnie in Frage (13, 14)
- Neurobiologische Faktoren, wie z. B. das Orexin-System. Orexine aktivieren unterschiedliche wachmachende Gehirnareale und stabilisieren dadurch den Wachzustand. Dementsprechend hat eine Überexpression von Orexinen Insomnien zur Folge (15, 16).
- Persönlichkeitscharakteristika, wie beispielsweise Neurotizismus oder Perfektionismus. Es wird angenommen, dass Menschen mit diesen Charaktereigenschaften durch vermehrtes Sich-Sorgen und/oder Grübeln am Ein- bzw. Durchschlafen gehindert werden (9, 13, 17).

### ***Auslösende und aufrechterhaltende Faktoren***

Neben den prädisponierenden Faktoren können gemäß des 3-P-Modells auslösende Faktoren, wie beispielsweise Traumata oder arbeitsbezogener Stress, zur Entstehung einer Insomnie beitragen (13). Während sich Kurzzeit-Insomnien in der Regel nach Wegfall der auslösenden Stressoren wieder zurückbilden, kann die zusätzliche Anwesenheit von aufrechterhaltenden Faktoren zur Entstehung einer Chronischen Insomnie führen (13). So entwickeln Erwachsene mit Chronischer Insomnie häufig sogenannte "maladaptive Coping-Strategien". Damit sind beispielsweise eine Verlängerung der nächtlichen Bettzeiten oder regelmäßige Mittagsschlafepisoden gemeint, die den Schlafverlust kompensieren sollen. Diese Strategien sind aus ärztlicher und psychologischer Sicht jedoch kontraproduktiv, da sie zu einer Reduktion des Schlafdrucks (Schlafbereitschaft) führen und somit zur Aufrechterhaltung der Chronischen Insomnie beitragen können (12, 13, 18). Entsprechend wichtig ist die ärztliche Begleitung der Erkrankung und die Vermittlung grundsätzlicher Maßnahmen der Schlafhygiene.

### ***Hyperarousal***

In engem Zusammenhang mit dem 3-P-Modell steht die Theorie der Überaktivität des Gehirns, das sogenannte Hyperarousal-Modell, welches sowohl zur Entstehung als auch zur Aufrechterhaltung einer Chronischen Insomnie beiträgt (13). Dieses Modell geht von einer persistierenden Übererregung auf physiologischer, kognitiver und emotionaler Ebene aus (Tabelle 3-1) und basiert maßgeblich auf medizinischen Befunden, denen zufolge Menschen mit einer Chronischen Insomnie erhöhte Anteile schneller Frequenzen im Elektroenzephalogramm (EEG) während des Non-Rapid Eye Movement (Non-REM)-Schlafs

aufweisen. Dabei spielen auch sogenannte Mikroarousals eine Rolle, also ein kurzzeitiges Erwachen für wenige Sekunden während des Schlafs. Erhöhte Frequenzen von Mikroarousals während des Rapid Eye Movement (REM)-Schlafs führen zu einer verstärkten Wahrnehmung des REM-Schlafs als Wachzustand (13). Als Ursache für die Überaktivität des Gehirns wird dabei eine Dominanz von aktivitätsvermittelnden Hirnarealen gegenüber schlafinduzierenden Hirnarealen angenommen (13). Eine bedeutende Rolle spielt dabei das Orexin-System, dessen Überaktivierung eine vermehrte Stimulierung wachheitsfördernder Gehirnareale bewirkt (15, 16, 19). Neben der gesteigerten Hirnaktivität kann sich ein Hyperarousal auf physiologischer Ebene außerdem in Form eines Anstiegs der Herzfrequenz oder des Blutdrucks äußern (Tabelle 3-1) (20).

Auf kognitiver Ebene kann das Sich-Sorgen und Grübeln für die Entstehung und Aufrechterhaltung einer Chronischen Insomnie von Bedeutung sein und dazu führen, dass Betroffene belastende Gedanken nachts nicht unterbinden können und dadurch am Einschlafen bzw. Wiedereinschlafen gehindert werden (13, 21). Dabei beziehen sich die Gedanken häufig auf den gestörten Schlaf und die daraus resultierenden realen oder erwarteten negativen Folgen (13).

Zusätzlich ist die Insomnie durch eine Überreaktivität auf emotionaler Ebene gekennzeichnet, was sich in erhöhter Reizbarkeit und Empfindlichkeit gegenüber belastenden Ereignissen äußern kann (Irritabilität) und zur Entstehung und Aufrechterhaltung einer Chronischen Insomnie sowie deren psychischen Konsequenzen beiträgt (13).

Tabelle 3-1: Die drei Ebenen des Hyperarousals

<b>Die drei Ebenen des Hyperarousals</b>
<b>Hyperarousal auf physiologischer Ebene</b>
Gesteigerte Hirnaktivität im Schlaf, wie im Wachzustand
Erhöhte Herzfrequenz
Hypertonie
<b>Hyperarousal auf kognitiver Ebene</b>
Nicht abschalten können
Sich-Sorgen, Grübeln
<b>Hyperarousal auf emotionaler Ebene</b>
Vermehrte emotionale Reaktivität
Irritabilität (Reizbarkeit, Empfindlichkeit)
Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf (13, 20)

## Symptomatik

Die Symptomatik der Insomnie ist durch Schwierigkeiten, den Schlaf einzuleiten und/oder aufrechtzuerhalten und damit verbundener veränderter Stimmung, Kognition und Müdigkeit,

Tagesschläfrigkeit oder Beeinträchtigung der Tagesaktivität bzw. Einschränkung der Lebensqualität gekennzeichnet (13, 22).

Zu den nächtlichen Symptomen zählen insbesondere Probleme beim Einleiten des Schlafs und/oder Schwierigkeiten, den Schlaf aufrechtzuerhalten, häufiges oder längeres Aufwachen mit der Schwierigkeit, den Schlaf wieder einzuleiten, und/oder frühmorgendliches Erwachen, also früheres Aufwachen als gewünscht, mit einer Schlafdauer von drei bis fünf Stunden und der verbundenen Unfähigkeit, den Schlaf wieder einzuleiten (23). Tagsüber führen die unzureichende Schlafquantität und -qualität zu einer Verringerung des Wohlbefindens, der Leistungsfähigkeit, Konzentrationsfähigkeit und Motivation (22). Zudem leiden Menschen mit Insomnie häufig unter Muskelverspannungen, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen bzw. Migräne, Magenbeschwerden, Gereiztheit, Erschöpfung, sowie niedergedrückter Stimmung bis hin zu Depressionen (24). Im Alltag führen diese Beschwerden zu erheblichen Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen, schulischen akademischen, sowie verhaltensbezogenen Lebensbereichen (3).

Die Insomnie zieht mitunter auch weitreichende Spätfolgen nach sich. So sind Menschen mit einer Insomnie z. B. für Herz-Kreislauf-Erkrankungen prädisponiert. Dabei stellt die Insomnie einen Risikofaktor für Bluthochdruck sowie für Herzinfarkte und Herzversagen dar (25-28). Weitere Studien berichteten einen Zusammenhang zwischen Insomnien und Diabetes, sowie Depressionen und Angststörungen (29-31). Darüber hinaus zeigten jüngst veröffentlichte Ergebnisse aus dem 25-Jahres-Follow-up einer Kohortenstudie aus dem Vereinigten Königreich, dass eine kurze Schlafdauer mit dem Risiko chronischer Krankheiten und späterer Multimorbidität verbunden ist (32).

### **Tagesaktivität**

Die Beeinträchtigung der Tagesaktivität ist für Betroffene, die unter einer Chronischen Insomnie leiden, besonders hervorzuheben, da die Auswirkungen, wie beschrieben, sehr vielseitig und gravierend sein können. Um die Aspekte der Tagesaktivität – im Sinne des „Daytime Functioning“, also das Antriebs- bzw. energetische Niveau – messen zu können, wurde der Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnie (Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire, IDSIQ) entwickelt und validiert (1, 33, 34). Der Fragebogen umfasst die Symptomskalen Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit, die auf 14 Einzelfragen zu Faktoren der Tagesaktivität abzielen.

### **Schlafarchitektur**

Die Schlafarchitektur bei Menschen mit gesundem Schlaf unterscheidet sich wesentlich von jener bei Menschen mit einer Insomnie. Der Schlaf lässt sich in vier Phasen aufteilen: drei Non-REM-Phasen und eine REM-Phase. In einer Nacht durchläuft ein Mensch mit gesundem Schlaf drei bis sieben Schlafzyklen mit einer Dauer von je ca. 90 bis 110 Minuten. Ein Schlafzyklus beginnt zunächst mit dem leichten Schlaf (N1). Aus diesem Stadium erwachen Menschen sehr leicht – beispielsweise durch Geräusche – und oft wird der Schlaf gar nicht als solcher wahrgenommen. Im EEG ist das N1-Stadium durch eine Rhythmusverlangsamung und das Auftreten von langsameren Wellen, sogenannten Theta-Wellen, gekennzeichnet. Mit sehr



kurzem Abstand folgt der robuste Schlaf (N2) und anschließend der Tiefschlaf (N3). Das N3-Stadium wird auch als langsamer Wellenschlaf (Slow Wave Sleep, SWS) bezeichnet und ist im EEG von niedrigfrequenten Delta-Wellen geprägt. Der REM-Schlaf bildet den Abschluss eines Schlafzyklus und weist ein ähnliches Hirnstrommuster auf wie im N1-Stadium. Charakteristisch sind insbesondere schnelle Augenbewegungen, welche dem REM-Schlaf seinen Namen geben. Im REM-Schlaf findet außerdem der Großteil des Traumgeschehens statt. Im Laufe der Nacht nimmt die Dauer der Tiefschlafphase (N3) ab, während die des REM-Schlafs zunimmt und in den Morgenstunden am längsten ist (3, 35).

Nachfolgend sind vier Hypnogramme dargestellt – also Graphen, welche den im Rahmen einer Schlafuntersuchung (Polysomnographie) aufgezeichneten Schlafverlauf mit den unterschiedlichen Schlafphasen abbilden. Während das erste Hypnogramm einen physiologisch „gesunden“ Schlaf darstellt, zeigen die drei weiteren Hypnogramme Beispiele für Schlafprofile bei Vorliegen einer Insomnie (36).

In Abbildung 3-2 ist das Schlafprofil eines Menschen mit gesundem Schlaf abgebildet. Zu sehen sind intakte Schlafzyklen mit mehreren REM-Phasen und ausreichend vielen Tiefschlafphasen (Non-REM) (36).

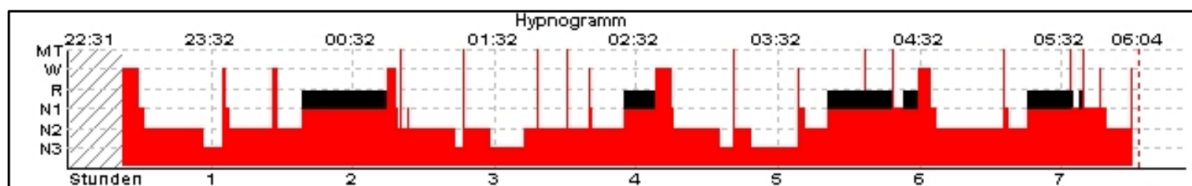


Abbildung 3-2: Hypnogramm eines gesunden Menschen mit physiologischem Schlafverhalten  
 MT: Monitoring Time; N1: Leichtschlaf; N2: Robuster Schlaf; N3: Tiefschlaf; R: Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlaf; W: Wachzustand  
 Quelle: (36)

In Abbildung 3-3 ist ein klassisches Hypnogramm eines Menschen mit einer Durchschlafstörung zu erkennen. Nach erfolgreicher Einleitung des Schlafs kommt es nach ca. einer Stunde zum Erwachen und der Schlaf wird erst nach mehr als zwei Stunden wieder eingeleitet. Im Anschluss ist der Schlaf von langen Tiefschlafphasen und insgesamt nur zwei REM-Schlafphasen geprägt (36).

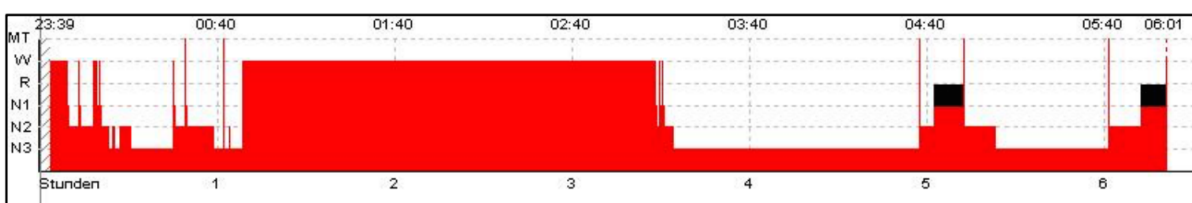


Abbildung 3-3: Hypnogramm eines an einer Insomnie erkrankten Menschen mit einer Durchschlafstörung

MT: Monitoring Time ; N1: Leichtschlaf; N2: Robuster Schlaf; N3: Tiefschlaf; R: Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlaf; W: Wachzustand

Quelle: (36)

Das Hypnogramm in Abbildung 3-4 zeigt das Schlafprofil eines Menschen, der unter einer Einschlafstörung und frühzeitigem Erwachen leidet. Nach einer mehrstündigen Phase im Wachzustand folgt ein unauffälliger Schlaf, bis um ca. 05:30 Uhr ein frühzeitiges Erwachen eintritt, nachdem der Schlaf nicht wieder eingeleitet werden kann (36).

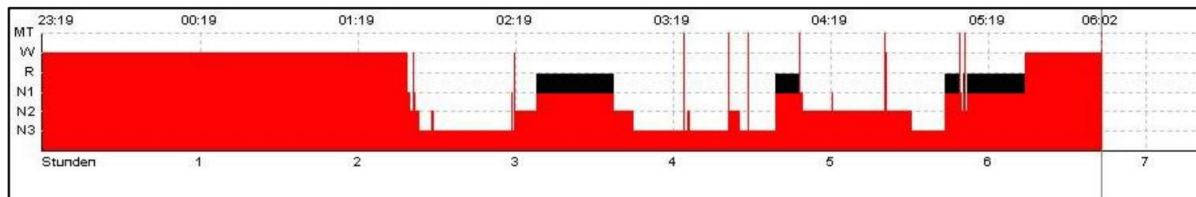


Abbildung 3-4: Hypnogramm eines an einer Insomnie erkrankten Menschen mit einer Einschlafstörung

MT: Monitoring Time; N1: Leichtschlaf; N2: Robuster Schlaf; N3: Tiefschlaf; R: Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlaf; W: Wachzustand

Quelle: (36)

Die letzte Abbildung 3-5 zeigt das Hypnogramm eines Menschen, der im Laufe der Nacht immer wieder unregelmäßig und frühmorgendlich erwacht. Dargestellt ist eine Durchschlafstörung mit starker Fragmentierung und unzureichender Gesamtschlafdauer (Total Sleep Time, TST). Der Patient schläft nie länger als 45 Minuten am Stück, was die Quantität als auch die Qualität des Schlafs stark beeinträchtigen kann (36).

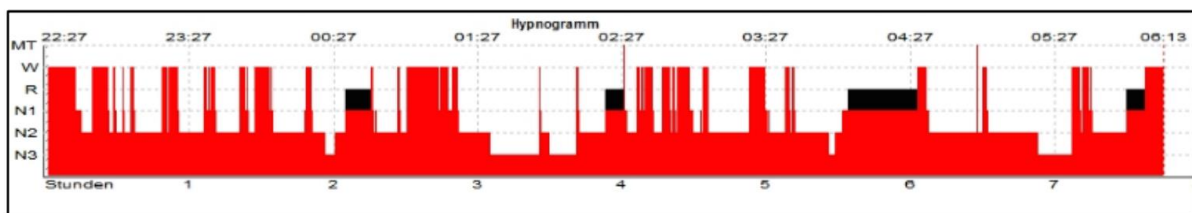


Abbildung 3-5: Hypnogramm eines an einer Insomnie erkrankten Menschen mit einer Durchschlafstörung und frühmorgentlichem Erwachen

MT: Monitoring Time; N1: Leichtschlaf; N2: Robuster Schlaf; N3: Tiefschlaf; R: Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlaf; W: Wachzustand

Quelle: (36)

Die dargestellten Hypnogramme zeigen deutlich, in welchem Ausmaß eine Chronische Insomnie die physiologische Schlafarchitektur verändert. Die Folge ist ein nicht erholsamer Schlaf und, damit einhergehend, eine Beeinträchtigung der Tagesaktivität (36).

## Diagnose

Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf eine Insomnie finden sich in der aktuellen europäischen Leitlinie der ESRS sowie der in Überarbeitung befindlichen S3-Leitlinie der AWMF (10, 13). Die Diagnose beruht primär auf der klinischen Anamnese, wobei die diagnostischen Kriterien gemäß DSM-5, wie in Tabelle 3-2 dargestellt, berücksichtigt werden sollen. Die Diagnosestellung erfordert das Vorliegen einer Ein- bzw. Durchschlafproblematik (Kriterium A) und eine damit einhergehende relevante Beeinträchtigung der Tagesaktivität – im Sinne des „Daytime Functioning“, also das Antriebs- bzw. energetische Niveau (Kriterium B). Dabei muss die Insomnie an mindestens drei Nächten pro Woche und für einen Zeitraum von mindestens drei Monaten auftreten (Kriterien C und D). Zusätzlich sollen andere Ursachen der Schlafbeschwerden, wie beispielsweise Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen, Medikamenten- oder Drogenkonsum, sowie weitere psychische oder körperliche Erkrankungen ausgeschlossen werden (Kriterien F bis H).

Im Unterschied zu den diagnostischen Kriterien des DSM-5 sieht die in Deutschland aktuell noch angewandte ICD-10-GM-Klassifikation vor, dass eine nichtorganische Insomnie bereits ab einer vierwöchigen Dauer der Beschwerden diagnostiziert werden soll (6). Die deutsche Entwurfsfassung der aktualisierten ICD-11 weist in Bezug auf die Insomnien jedoch einen sehr ähnlichen Aufbau auf wie das DSM-5: Die Diagnose einer Chronischen Insomnie bedarf auch hier einer mindestens drei Mal wöchentlich auftretenden und drei Monate anhaltenden Symptomatik (4).

Tabelle 3-2: Diagnostische Kriterien der Insomnie

<b>Diagnostische Kriterien der Insomnie nach DSM-5</b>
A: Eine im Vordergrund stehende Beschwerde der Unzufriedenheit mit der Schlafquantität oder -qualität, verbunden mit einem (oder mehreren) der folgenden Symptome:
1. Schwierigkeiten einzuschlafen
2. Schwierigkeiten durchzuschlafen, charakterisiert durch häufiges Aufwachen oder Schwierigkeiten, nach nächtlichem Aufwachen wieder einzuschlafen
3. Frühmorgendliches Erwachen mit der Unfähigkeit, wieder einzuschlafen
B: Die Insomnie führt zu klinisch signifikantem Leiden oder Beeinträchtigungen im sozialen, ausbildungs- und beruflichen Leben oder anderen wichtigen Funktionsbereichen
C: Die Insomnie tritt mindestens 3 Nächte pro Woche auf
D: Die Insomnie hält mindestens 3 Monate an
E: Die Insomnie tritt trotz ausreichender Gelegenheit für Schlaf ein
F: Die Insomnie wird nicht besser erklärt und tritt nicht ausschließlich im Rahmen einer anderen Schlaf-Wach-Rhythmusstörung auf
G: Die Insomnie ist nicht zurückführbar auf die physiologischen Effekte einer Substanz (z. B. einer Droge oder einer Medikation)
H: Die koexistierenden psychischen und körperlichen Erkrankungen erklären nicht das Auftreten der Insomnie
DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf (13) und (2)

Gemäß ESRS-Leitlinie wird in der Diagnostik von Insomnien der Einsatz von Schlaftagebüchern empfohlen, um einen besseren Eindruck über das Ausmaß der Schlafbeschwerden zu gewinnen. Zur Klassifikation hat sich insbesondere der Insomnia Severity Index (ISI) zur Einschätzung des Schweregrads der Insomnie bewährt (10).

Bei begründetem Verdacht kann zudem eine Polysomnographie oder Aktometrie zum Ausschluss von organischen Insomnien (z. B. periodische Beinbewegungen im Schlaf, Schlafapnoe) erfolgen (10). Die Polysomnographie wird in einem Schlaflabor durchgeführt und liefert Daten zur Schlafquantität- und/oder -qualität. Dabei werden umfangreiche Untersuchungen während des Schlafs durchgeführt, darunter eine Messung der Hirnströme mittels EEG, Aufzeichnungen der Augenbewegung sowie Muskel- und Herzaktivität mittels Elektrokulographie (EOG) Elektromyographie (EMG), bzw. Elektrokardiographie (EKG), sowie Untersuchungen des Atemflusses und Schnarchens, der Atmungsanstrengung, Sauerstoffsättigung und Körperlage (13). In der polysomnographischen Untersuchung äußert sich eine Insomnie durch eine signifikante Verkürzung der TST, einen verzögerten Schlafbeginn (Latency to Sleep Onset, LSO) sowie eine Erhöhung der Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Wake After Sleep Onset, WASO) (37).

### ***Erkrankungsdauer***

Die Insomnie lässt sich nach der Dauer der Erkrankung untergliedern in (2, 23):

- Akute Insomnie (Kurzzeit-Insomnie; < ein Monat)
- Subakute Insomnie (ein bis drei Monate)
- Chronische Insomnie (> drei Monate)

Die Kurzzeit-Insomnie wird durch verschiedene Stressoren, wie beziehungsbezogenem, arbeitsbezogenem oder auch interpersonellem Stress ausgelöst. Die Kurzzeit-Insomnie ist sehr weit verbreitet und meist transient, das heißt durch Wegfall der Stressoren bildet sich die Kurzzeit-Insomnie in der Regel wieder zurück. In Anwesenheit weiterer Stressoren oder aufrechterhaltender Faktoren kann sich eine Chronische Insomnie entwickeln, welche erfahrungsgemäß im Durchschnitt für ca. zehn Jahre besteht (10, 13, 22).

### ***Einteilung nach Schweregrad***

Mit dem ISI steht ein standardisierter und validierter diagnostischer Fragebogen zur Bestimmung des Schweregrads der Insomnie zur Verfügung (38, 39). Der Index besteht aus sieben Fragen, die auf einer Skala von 0-4 selbst beantwortet werden. Der Erinnerungszeitraum (Recall Period) umfasst dabei den letzten Monat. Die ersten drei Fragen zielen auf die Beurteilung der Schlafschwierigkeiten ab, Frage 4 betrifft die Schlafqualität, Frage 5 und 6 die Beeinträchtigungen der psychosozialen- und Verhaltensfunktionen und Frage 7 den Einfluss der Schlafprobleme auf das Befinden. Insgesamt können maximal 28 Punkte erreicht werden, wobei die Höhe der Punktzahl den Schweregrad der Insomnie anzeigt (Tabelle 3-3) (38, 39).

Tabelle 3-3: Insomnia Severity Index (Schweregrade)

Punkte	Schweregrad der Insomnie
0–7	Keine Insomnie
8–14	Unterschwellige Insomnie
15–21	Moderate Insomnie
22–28	Schwere Insomnie
Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf (38)	

Weitere zur Charakterisierung und Diagnose der Chronischen Insomnie geeignete Erhebungsbögen sind in Tabelle 3-4 dargestellt. Die Tabelle gibt zudem einen Überblick über die durch die unterschiedlichen Erhebungsbögen erfassten Symptome.

Tabelle 3-4: Darstellung der Erhebungsbögen und Symptome der Chronischen Insomnie

Symptome/Erhebungsbogen	sWASO <sup>a</sup>	sISO <sup>a</sup>	sIST <sup>a</sup>	IST <sup>b</sup>	SDS <sup>c</sup>	SDQ <sup>d</sup>	DSST <sup>e</sup>	IDSIQ <sup>f</sup>
<b>Schlafprobleme:</b>								
1. Einschlafprobleme		x	x	x		x		
2. Durchschlafprobleme	x		x	x		x		
3. Morgendliches Erwachen			x	x		x		
4. Schlafverhalten insgesamt				x				
<b>Beeinträchtigung der Tagesaktivität:</b>								
1. Kognitive Einschränkungen				x	x	x	x	x
2. Geistige Müdigkeit				x		x		x
3. Körperliche Müdigkeit				x		x		x
4. Leistungsfähigkeit				x		x		x
5. Konzentrationsfähigkeit				x		x		x
6. Motivation				x		x		
7. Anspannung				x		x		
8. Kopfschmerzen						x		
9. Vergesslichkeit				x		x		x
10. Angestrengtheit				x		x		x
11. Gereiztheit				x		x		x
12. Stress				x		x		x
13. Frustration						x		
14. Stimmung				x				x

Symptome/Erhebungsbogen	sWASO <sup>a</sup>	sLSO <sup>a</sup>	sTST <sup>a</sup>	ISI <sup>b</sup>	SDS <sup>c</sup>	SDQ <sup>d</sup>	DSST <sup>e</sup>	IDSIQ <sup>f</sup>
<b>Beeinträchtigung der Lebensqualität</b>				x				
<b>Eingeschränkte Leistungsfähigkeit / Verantwortlichkeit</b>					x			
a: (40) b: (38) c: (41) d: (42) e: (43) f: (1) DSST: Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen; IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnie ; ISI: Insomnia Severity Index; SDS: Invaliditätsskala nach Sheehan; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; sLSO: Empfundener verzögerter Schlafbeginn; sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer; sWASO: Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf (1, 38, 40-43)								

## Behandlungspfad

Der Behandlungspfad in Bezug auf die Diagnosestellung und Therapie der Insomnie ist in Abbildung 3-6 dargestellt. Zunächst erfolgt, wie bereits beschrieben, eine diagnostische Abklärung. Diese umfasst eine klinische Anamnese, den Einsatz von Schlaffragebögen und Schlaftagebüchern, sowie die Abklärung körperlicher oder psychischer Komorbiditäten und der Einnahme von Substanzen, die möglicherweise den Schlaf stören. Bei begründetem Verdacht kann zusätzlich eine Polysomnographie zum Ausschluss organisch bedingter Insomnien indiziert sein (10).

Wird eine Insomnie diagnostiziert, besteht die erste Therapieoption gemäß der in Überarbeitung befindlichen S3-Leitlinie der AWMF, sowie der europäischen Leitlinie der ESRS in einer KVT-I. Bei unzureichender Effektivität oder Nichtdurchführbarkeit der KVT-I kommt im Falle einer Kurzzeit-Insomnie eine medikamentöse Kurzzeitbehandlung mit Benzodiazepinen oder Benzodiazepinrezeptoragonisten, sogenannten Z-Substanzen, infrage (10, 13). Diese sind aufgrund des hohen Abhängigkeitspotenzials nur für den kurzzeitigen Gebrauch (maximal 28 Tage) zugelassen und verordnungsfähig (44). Für die regelhaft medikamentöse Therapie der chronischen Verlaufsform bzw. einer Chronischen Insomnie empfiehlt die ESRS-Leitlinie den Einsatz von Orexin-Rezeptor-Antagonisten für einen Zeitraum von bis zu drei Monaten. Auch eine länger als drei Monate andauernde Behandlung mit Orexin-Rezeptor-Antagonisten ist in bestimmten Fällen, unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Vor- und Nachteile, empfohlen (10). Eine detaillierte Beschreibung der Behandlungsoptionen ist in Abschnitt 3.2.2 zu finden.

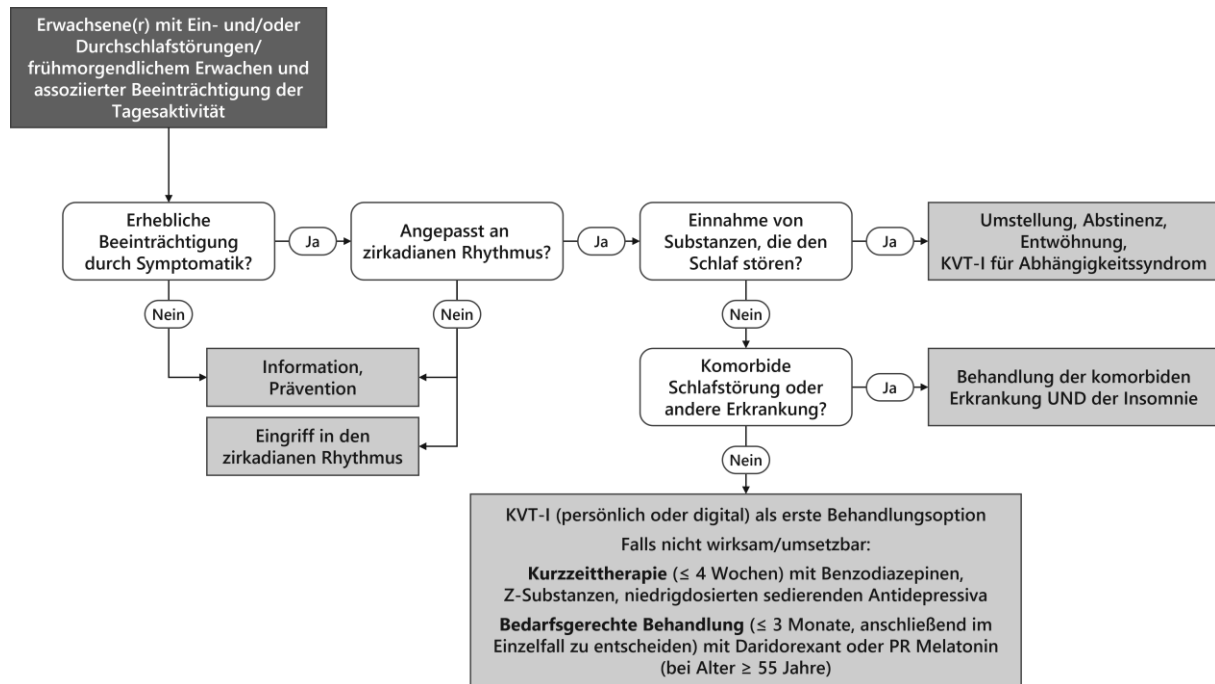


Abbildung 3-6: Behandlungspfad bei Insomnie

KVT-I: Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie

Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf (10, 13)

### Charakterisierung der Zielpopulation

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, wie in Tabelle 3-2 dargestellt (2, 4, 10). Im vorliegenden Dossier wird der patientenrelevante Nutzen über das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet von Daridorexant abgeleitet.

#### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die erste Therapieoption der Insomnie stellt gemäß der aktuellen ESRS-Leitlinie sowie der in Überarbeitung befindlichen S3-Leitlinie der AWMF eine KVT-I dar (10, 13). Die konventionelle KVT-I kommt allerdings nicht für alle Betroffenen in Frage. So führt „die

praktische Anwendung (...) bei über der Hälfte der Patienten zu einer Ablehnung derselben“, was insbesondere auf die im Rahmen der KVT-I vorgesehenen Schlafrestriktion und die damit einhergehenden Schwierigkeiten, den Alltag zu bewältigen, zurückgeht (45). Des Weiteren wird die Anwendung der KVT-I durch die begrenzte Verfügbarkeit erschwert. So erläuterte der G-BA in der Niederschrift 2021-B281 zur Dossierberatung zu AMNOG-1, dass die KVT-I "nicht für alle Patienten in Frage kommt und nicht flächendeckend im hinreichenden Maße im klinischen Alltag zur Verfügung steht" (46). Auch in der Literatur ist belegt, dass die konventionelle KVT-I im Versorgungsalltag nur bei ca. 9-10,9% der Menschen mit Insomnie Anwendung findet (47). Allerdings stehen neben der konventionellen KVT-I inzwischen DiGA zur Verfügung, welche die Inhalte der KVT-I mittels einer App vermitteln. Mit Inkrafttreten des Digitale-Versorgung-Gesetzes (DVG) am 19. Dezember 2019 können DiGA von ärztlichen oder psychologischen Fachpersonen verschrieben und über die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) abgerechnet werden (48). Die KVT-I kann somit regelhaft Bestandteil einer Optimierten nicht-medikamentösen Versorgung sein. Im Rahmen der KVT-I sind Hinweise der behandelnden ärztlichen Fachperson zur Schlafhygiene zu nennen (49). Auch werden seitens der gesetzlichen Krankenkassen umfangreiche Programme zum Thema angeboten (24, 50, 51). Weitere im klinischen Alltag praktizierte, jedoch nicht auf ihren Nutzen hin überprüfte Verfahren, umfassen Achtsamkeit, Akupunktur, Aromatherapie, Bewegung, Lichttherapie, Massage, Meditation, Musiktherapie oder Yoga (10).

Für die Therapie einer Chronischen Insomnie stehen bisher regelhaft keine medikamentösen Behandlungsoptionen (Hypnotika bzw. Schlafmittel) zur Verfügung. Denn Benzodiazepine und Z-Substanzen sind wegen ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils, vor allem aufgrund des hohen Risikos für Toleranzentwicklung und Abhängigkeit, nur für eine Kurzzeitbehandlung von maximal 28 Tagen einschließlich Ausschleichphase zugelassen bzw. verordnungsfähig (22, 24, 44, 52). Damit unterscheiden sich Benzodiazepine und Z-Substanzen in ihrer Anwendung grundlegend von Daridorexant. So erläuterte der G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss über eine Änderung der Nr. 32 Anlage III AM-RL, dass die Behandlung mit Daridorexant im Gegensatz zu Eszopiclon – einem Vertreter der Z-Substanzen – gemäß Fachinformation keine Beschränkung auf eine vierwöchige Behandlung, keine schrittweise Absetzphase und keine maximale Behandlungsdauer erfordert. Eine weitere medikamentöse Behandlungsoption sind gemäß Leitlinienempfehlung niedrigdosierte sedierende Antidepressiva, welche jedoch primär bei Menschen mit einer komorbiden Depression eingesetzt werden und deren Anwendung zur Therapie der Chronischen Insomnie einem „Off-Label-Use“ entspricht (10).

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

## **Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen**

### ***Kognitive Verhaltenstherapie***

Die KVT ist ein psychologisches Instrument, um diverse Krankheiten zu behandeln. Für die Insomnie gibt es, wie auch für andere Erkrankungen, eine spezielle KVT mit verschiedenen



Bausteinen (22). Die KVT kann in Einzel-, Gruppen-, oder Onlinesitzungen durchgeführt werden (10), auch als DiGA ist sie mittlerweile verfügbar (53, 54).

### *Grundkonzept der KVT-I*

Die KVT-I besteht aus mehreren Bausteinen, die individuell eingesetzt und kombiniert werden können. So kommen Entspannungsmethoden, Psychoedukation, Methoden der Schlaf-Wach-Strukturierung wie Stimuluskontrolle und Schlafrestriktion, sowie kognitive Techniken zur Reduktion nächtlichen Grübelns und zur Veränderung dysfunktionaler Gedankenkreise zum Einsatz (55). Unter diesen Bausteinen sind die Schlafrestriktion und Stimuluskontrolle die effektivsten Bestandteile der KVT-I (10). In Tabelle 3-5 ist das Grundkonzept der KVT-I dargestellt.

Tabelle 3-5: Störungsspezifische Psychotherapie der Insomnie: KVT-I

<b>Störungsspezifische Psychotherapie der Insomnie: KVT-I</b>
<b>Entspannung I</b>
Körperliche Entspannung, Progressive Muskelrelaxation
<b>Entspannung II</b>
Gedankliche Entspannung, Ruhebild, Phantasiereise, Achtsamkeitsregeln für einen gesunden Schlaf-/Rhythmusstrukturierung. Informationen zu Schlaf und Insomnien, Schlafhygiene, Schlaf-Wach-Rhythmus-Strukturierung, Stimuluskontrolle, Schlafrestriktion
<b>Kognitive Techniken I</b>
Erkennen kognitiver Gedankenkreise und sich selbst erfüllender Prophezeiungen, Gedankenstuhl
<b>Kognitive Techniken II</b>
Kognitives Umstrukturieren dysfunktionaler Gedankenkreisläufe
KVT-I: Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf (55)

### *Psychoedukation*

Die Psychoedukation ist der Versuch, Menschen über ihre Erkrankung aufzuklären und dabei komplexe wissenschaftliche Inhalte verständlich zu vermitteln. Insbesondere die Vermittlung des sogenannten Zwei-Prozess-Modells hat sich als hilfreich erwiesen, um die Mechanismen der Schlafregulation begrifflich zu machen (10, 13). Diesem Modell zufolge unterliegt der Schlaf-Wach-Rhythmus sowohl einem zirkadianen Prozess C, der von der „inneren Uhr“ bzw. dem Tageslicht abhängig ist, als auch einem homöostatischen Prozess S, der für eine Zunahme des Schlafbedürfnisses nach einer längeren Phase der Wachheit sorgt. Beide Prozesse interagieren miteinander und beeinflussen die Schlafdauer und -intensität (56, 57). Das Zwei-Prozess-Modell dient dazu, Menschen mit Insomnie zu erklären, wie sich ihr Verhalten auf die Schlaf-Wach-Regulation auswirkt und warum die verwendeten verhaltenstherapeutischen Maßnahmen, wie die Schlafrestriktion oder Stimuluskontrolle, effektiv sind. Damit wird erreicht, dass die Betroffenen eine Akzeptanz zu den Maßnahmen aufbauen können (13).

### *Stimuluskontrolle*

Die Stimuluskontrolle kommt vor allem bei Menschen zum Einsatz, die ihre Schlafumgebung mit Wachheit verbunden haben bzw. bei denen eine klassische Konditionierung entstanden ist. Durch strikte Instruktionen wird den Menschen geholfen, sich von der fehlgeleiteten Konditionierung zu lösen, bzw. die Schlafumgebung wieder mit Schlaf und Entspannung, und nicht mit Wachheit zu verbinden (10, 13).

### *Bettzeitrestriktionen*

Unter dem Konzept der Bettzeitrestriktion ist zu verstehen, dass der Schlafdruck durch eine Verkürzung der nächtlichen Bettzeit sowie durch Verzicht auf den Tagschlaf erhöht wird. Dadurch ist es möglich, den Tiefschlafanteil zu erhöhen und das Ein- und Durchschlafen zu verbessern (10, 13, 58).

### *Kognitive Interventionen*

Kognitive Interventionen beziehen sich auf bewusste und willkürliche Prozesse des Denkens und der Vorstellung. Es geht um Selbstbeobachtung und logische oder empirische Überprüfung von Instruktionen. Ziele der kognitiven Interventionen sind eine Abkehr von Grübelschleifen sowie eine Veränderung sogenannter maladaptiver Überzeugungen. Bei der Methode des „Gedankenstuhls“ soll beispielsweise einige Stunden vor dem Zubettgehen aktiv über Themen nachgedacht werden, die üblicherweise zu Grübeln und damit zu Einschlafschwierigkeiten führen. Auf diese Weise kann das Auftreten von Grübelschleifen beim späteren Versuch, einzuschlafen, reduziert werden. Eine weitere Methode besteht in der Umstrukturierung dysfunktionaler Gedankengänge, z. B. im sokratischen Dialog. Beispiele für solche irrationale Gedanken, welche das Einschlafen behindern, sind: „Wenn ich nicht genug Schlaf bekomme, bin ich morgen nicht leistungsfähig“, oder auch: „Bin ich nicht leistungsfähig, verliere ich mein Projekt“ (10, 13).

### *Maßnahmen der Schlafhygiene*

Zusätzlich zu den vorgenannten Methoden hat es sich ärztlicherseits bewährt, Maßnahmen der Schlafhygiene zu etablieren. Diese beinhalten z. B. regelmäßige körperliche Aktivitäten, die Einführung eines Einschlafrituals oder der Verzicht auf schwere Mahlzeiten am Abend (10, 49, 59, 60). Zur Schlafhygiene gehören auch Restriktionen hinsichtlich der Einnahme von Alkohol, Koffein und Tabak. Schlafhygienische Maßnahmen waren auch ein grundlegender Bestandteil in den klinischen Phase-III-Studien zu Daridorexant.

## **Medikamentöse Behandlungsoptionen der Chronischen Insomnie**

Für die Therapie der Chronischen Insomnie stehen bisher regelhaft keine medikamentösen Behandlungsoptionen zur Verfügung, da die bisher verfügbaren Hypnotika und Sedativa – d. h. Benzodiazepine und Z-Substanzen – aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils nur für eine Kurzzeitbehandlung von maximal 28 Tagen (einschließlich Ausschleichphase) zugelassen bzw. verordnungsfähig sind (22, 24, 44, 52).

Bereits nach wenigen Wochen der Einnahme von Benzodiazepinen und Z-Substanzen kann eine Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung einsetzen, welche bei abruptem Absetzen der

Medikation zu einer Entzugssymptomatik, insbesondere zu Unruhe- und Angstzuständen sowie Insomnien, führen kann (44, 61). Sowohl Benzodiazepine als auch Z-Substanzen, deren Abhängigkeitspotenzial lange Zeit als geringer eingestuft wurde, sind die führenden Substanzen bei Medikamentenabhängigkeit (44). Schätzungen zufolge liegt die Zahl der Menschen mit Missbrauch oder Abhängigkeit von Schmerz-, Schlaf- oder Beruhigungsmitteln, worunter insbesondere die Benzodiazepine und Z-Substanzen fallen, bei etwa 1,5-2,3 Millionen (44, 62).

Neben dem hohen Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial führt die Einnahme von Benzodiazepinen und Z-Substanzen außerdem zu Hangover-Effekten, einem verstärkten Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik nach Absetzen der Medikation (Rebound-Insomnie), nächtlicher Verwirrtheit und Stürzen, sowie zu neuropsychiatrischen Nebenwirkungen (10, 63).

Aus diesen Gründen empfiehlt die Bundesärztekammer, Benzodiazepine und Z-Substanzen nur zur Behandlung der Kurzzeit-Insomnie für einen begrenzten Zeitraum von 8-14, maximal 28 Tagen anzuwenden (44). Darüber hinaus hat der G-BA eine generelle Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Hypnotika/Hypnogene bzw. Sedativa in Nr. 32 Anlage III AM-RL geregelt (52). Demnach sind Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) zur Behandlung von Insomnien von der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen, wobei (unter anderem) die „Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen“ ausgenommen ist. Eine länger als vier Wochen (28 Tage) andauernde Behandlung ist nur in medizinisch begründeten Einzelfällen zulässig (52). Die Kurzzeittherapie mit Benzodiazepinen und Z-Substanzen ist für die Behandlung einer Chronischen Insomnie nicht geeignet, da eine wiederholte vier-wöchige Gabe auch seitens des G-BA als nicht zweckmäßig angesehen wird (46).

Mit dem Beschluss des G-BA vom 17. August 2023 wurde die Nr. 32 Anlage III AM-RL dahingehend geändert, dass für die Anwendung von Daridorexant zur Behandlung der Chronischen Insomnie eine Ausnahme von der geltenden Verordnungseinschränkung definiert wurde (64). Konkret bezieht sich diese Ausnahme auf „Daridorexant für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung ist innerhalb der ersten 3 Monate und anschließend in regelmäßigen Abständen zu beurteilen. Darüber hinaus sind Patientinnen und Patienten mit anamnestischem Missbrauch oder Abhängigkeit von Alkohol oder anderen Substanzen sorgfältig hinsichtlich eines möglichen Missbrauchs von Daridorexant zu überwachen.“

### **Kriterien eines idealen Hypnotikums**

Da die bisher im Anwendungsgebiet der Insomnie zugelassenen Arzneimittel einen hohen medizinischen Bedarf offenlassen, wurden in der momentan in Überarbeitung befindlichen S3-Leitlinie der AWMF Kriterien für ein ideales Hypnotikum definiert:

- Spezifischer Wirkmechanismus
- Induktion eines physiologischen Schlafmusters

- Keine unerwünschten kognitiven, emotionalen oder psychomotorischen Wirkungen
- Kein Rebound, d. h. der Organismus entwickelt keine übermäßige Gegenreaktion nach Absetzen eines Medikaments
- Keine Toleranz- oder Abhängigkeitsentwicklung
- Große therapeutische Breite
- Keine Toxizität
- Gute somatische Verträglichkeit
- Keine Interaktionen mit anderen Pharmaka
- Keine Behinderung wichtiger Funktionen von Schlaf, wie z. B. neuronale Plastizität
- Subjektive Verbesserung der Erholsamkeit von Schlaf
- Besserung der *selbstberichteten Endpunkte*<sup>1</sup>
- Senkung des Risikos von mit Insomnien assoziierten Erkrankungen, wie z. B. Depression (13)

Diese Kriterien werden von keinem der derzeit verfügbaren Arzneimittel zur Behandlung der Kurzzeit-Insomnie auch nur annähernd erfüllt, für die Chronische Insomnie ist keines dieser Arzneimittel zugelassen (13). Besonders problematisch sind die Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklungen, die alle Benzodiazepine sowie auch Z-Substanzen mit sich bringen (22, 44).

### **Bestehendes Versorgungsdefizit**

In einer von Heidebreder et al. durchgeführten Analyse im Rahmen der nationalen Umfrage zu Gesundheit und Wellness (National Health and Wellness Survey, NHWS) wurden selbstberichtete Daten aus Deutschland zu der Frage erhoben, ob von einer ärztlichen Fachperson eine Chronische Insomnie diagnostiziert wurde. Insgesamt gaben 532 von 10.034 Personen an, dass bei ihnen eine ärztlich diagnostizierte Insomnie vorläge. Der Anteil der Personen, die angaben, wegen einer ärztlich diagnostizierten Insomnie mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln behandelt worden zu sein, lag bei ca. 26% (138 von 532 Personen). Unter jenen Personen, die eine medikamentöse Behandlung berichteten, wurden 35% mit Benzodiazepinen oder Z-Substanzen behandelt, die übrigen erhielten eine Off-Label-Medikation. Dies bedeutet auch, dass ca. 74% (394 von 532 Personen) dieser Personen, die angaben, unter einer ärztlich diagnostizierten Insomnie zu leiden, nicht medikamentös

---

<sup>1</sup> Die S3-Leitlinie der AWMF spricht von Lebensqualität, Idorsia geht davon aus, dass das auch die patientenberichtete Morbidität umfasst.

behandelt wurden. Interessanterweise gaben von diesen 394 Unbehandelten nur 16% an, jemals von ihrer ärztlichen Fachperson eine Behandlung mit einem verschreibungspflichtigen Medikament angeboten bekommen zu haben. Dies weist auf die Zurückhaltung seitens der ärztlichen Fachpersonen in Deutschland hin, potenziell abhängigkeitsinduzierende Arzneimittel zu verschreiben. Einschränkend ist zu sagen, dass die Teilnehmenden nach einer medikamentösen Therapie, nicht jedoch nach einer KVT gefragt wurden. Darüber hinaus zeigte eine Selbsteinschätzung der Teilnehmenden, dass nicht alle an einer mindestens moderaten Insomnie litten. Auf Basis bestverfügbarer Evidenz ist dennoch für den deutschen Versorgungskontext davon auszugehen, dass die Mehrzahl der von einer Chronischen Insomnie betroffenen Personen nicht mit einem zugelassenen verschreibungspflichtigen Medikament behandelt wird und dieses auch nicht angeboten bekommt, was auf einen sehr hohen ungedeckten medizinischen Bedarf hinweist (65).

Aus dem hohen Leidensdruck und der Unterversorgung der Betroffenen mit wirksamen und gut verträglichen Therapien ergibt sich auch eine hohe gesundheitsökonomische Belastung. So kommt es insbesondere aufgrund von Arbeitsunfähigkeit (AU) im Zusammenhang mit einer Insomnie zu hohen indirekten Gesundheitskosten. Einer Analyse von Krankenkassendaten der BARMER zufolge sind Erwerbspersonen mit einer diagnostizierten Insomnie (ICD-10-GM-Codes F51.0 oder G47.0) sowohl häufiger, als auch länger von Arbeitsunfähigkeit betroffen als Personen einer geschlechts- und altersstandardisierten Vergleichsgruppe ohne Insomnie-Diagnose. Konkret wurden bei Erwerbspersonen mit einer Insomnie diagnoseübergreifend durchschnittlich 56 AU-Tage je Versicherungsjahr dokumentiert, während Personen ohne Insomnie durchschnittlich an nur 20 Tagen je Versicherungsjahr arbeitsunfähig gemeldet waren. Dabei sind die Fehlzeiten nicht nur auf die Insomnie selbst zurückzuführen; vielmehr sind Erwerbspersonen mit Insomnie aufgrund unterschiedlicher Diagnosen häufiger und länger krankgeschrieben (47). Einer Schätzung zufolge belaufen sich die indirekten Gesundheitskosten in Deutschland, die im Zusammenhang mit Insomnien vor allem aufgrund von verminderter Arbeitsfähigkeit entstehen, auf schätzungsweise 7.800 € pro betroffene Person pro Jahr. Daraus ergeben sich Gesamtkosten von rund 40 Milliarden € jährlich (66).

### **Zusammenfassung Therapeutischer Bedarf**

- Die erste Behandlungsoption KVT-I ist nur bedingt einsetzbar, da diese nicht für alle Menschen mit Chronischer Insomnie in Frage kommt und als konventionelle Einzel- oder Gruppentherapie nicht flächendeckend in hinreichendem Maße im klinischen Alltag zur Verfügung steht (46).
- Für die Therapie der Chronischen Insomnie standen vor der Zulassung von Daridorexant regelhaft keine medikamentösen Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die bisher verfügbaren Hypnotika und Sedativa – d. h. Benzodiazepine und Z-Substanzen – sind aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils nur für eine Kurzzeitbehandlung von maximal 28 Tagen (einschließlich Ausschleichphase) zugelassen bzw. verordnungsfähig (22, 24, 44, 52). Daher stellt eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität (bezeichnet als Best-Supportive-Care gemäß Niederschrift zum G-BA-

Beratungsgespräch) eine im deutschen Versorgungskontext relevante und zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Diese umfasst insbesondere Schlafhygienemaßnahmen und die KVT-I, entweder als konventionelle Einzel- oder Gruppentherapie oder mittels DiGA.

- Es besteht ein hoher ungedeckter Bedarf an wirksamen und sicheren medikamentösen Therapieoptionen für die Behandlung der Chronischen Insomnie (13, 59). Im Idealfall ermöglicht eine neue Therapie eine längerfristige Behandlung und erfüllt insbesondere die folgenden Erwartungen: Verbesserung psychosozialer- und Verhaltensaspekte, insbesondere der Tagesaktivität, durch Verbesserung der empfundenen Erholbarkeit von Schlaf, keine Rebound-Effekte, gute somatische Verträglichkeit und keine Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung.

### **Dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist (DORA)**

Daridorexant ist ein hochpotenter und selektiver oral zu verabreichender dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist (DORA) (67). In Europa ist Daridorexant der erste und einzige Vertreter dieser neuen Wirkstoffklasse. Der Wirkmechanismus unterscheidet sich grundlegend von den bisher auf dem Markt verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet der Insomnie (68). Im Gegensatz zu herkömmlichen Hypnotika (Benzodiazepine und Z-Substanzen), deren Wirkung auf einer unspezifischen und weitreichenden Dämpfung des zentralen Nervensystems (ZNS) beruht, hemmt Daridorexant selektiv die Orexin-induzierte Übererregung in den wachmachenden Bereichen des Gehirns (67). Auf diese Weise fördert Daridorexant einen erholsamen und ruhigen Schlaf, in dem die natürliche Schlafarchitektur erhalten bleibt und Hangover-Effekte, die für herkömmliche Hypnotika typisch sind, vermieden werden (67, 69).

Daridorexant erhöht die Dauer des REM-Schlafs und des Non-REM-Schlafs in physiologischen Proportionen und bewahrt somit das natürliche Verhältnis von orthodoxem Non-REM-Schlaf zum Gesamtschlaf und paradoxem Traum- bzw. REM-Schlaf zum Gesamtschlaf. Damit unterscheidet sich Daridorexant grundlegend von den bisher verfügbaren GABA-A-Rezeptormodulatoren, die vor allem den Non-REM-Schlaf verlängern, während die Dauer des REM-Schlafs reduziert wird (69). Eine kürzlich veröffentlichte Analyse zeigte außerdem, dass Daridorexant die Anzahl und Dauer längerer nächtlicher Wachphasen signifikant reduziert, was mit einer verbesserten Leistungsfähigkeit am Tag einherging (70).

Daridorexant zeigte selbst in Langzeitstudien mit einer Behandlungsdauer von bis zu einem Jahr bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnie ein gutes Sicherheitsprofil und eine signifikante und nachhaltige Verbesserung nächtlicher Symptome sowie der Tagesaktivität (71, 72). In der veröffentlichten Literatur wurde Daridorexant, ebenso wie andere Vertreter der DORA, weder mit Abhängigkeits- oder Entzugserscheinungen, noch mit Missbrauchspotenzial oder Suizidgedanken in Verbindung gebracht (71-75). Darüber hinaus erwiesen sich DORA auch als sichere Behandlungsoption für diverse Untergruppen, wie ältere Erwachsene, Erwachsene mit Atemwegserkrankungen, und Jugendliche (73-77).



behandelt. Bei Letzteren handelt es sich um keine regulären Dosierungen gemäß Zulassung (Daridorexant 25 mg ist gemäß Fachinformation nur bei Erkrankten mit mäßiger Leberfunktionsstörung oder bei einer gleichzeitigen Gabe von Cytochrom P450 3A4 [CYP3A4]-Inhibitoren die empfohlene Dosis (79); Daridorexant 10 mg ist nicht zugelassen). Die Studien unterscheiden sich nur in der Dosierung: 25 mg in der Studie 302 oder 50 mg in der Studie 301 (72, 80).

Die in Studie 301 beobachtete Verbesserung der sTST blieb in der langfristigen Fortsetzungsstudie 303 bis zu einer Behandlungsdauer von insgesamt zwölf Monaten erhalten (siehe Anhang 3-A: Abbildung 3-10). Darüber hinaus berichteten die Studienteilnehmenden eine anhaltende Verbesserung der Tagesaktivität unter Daridorexant 50 mg, wie eine explorative Analyse des IDSIQ-Gesamtwerts zeigt (siehe Anhang 3-A: Abbildung 3-11). Auch das Sicherheitsprofil von Daridorexant stimmte mit dem der ein- und drei-monatigen Studien überein und es wurden keine neuen Nebenwirkungen festgestellt. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI) war sehr gering (n = 3) und unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen. Es gab keine Hinweise auf ein Arzneimittelmissbrauchspotenzial. Darüber hinaus wurden keine Anzeichen von Entzugserscheinungen oder ein Wiedereinsetzen der Insomnie nach Absetzen der Behandlung während der Placebo-Auslaufphase beobachtet (72, 80).

Insgesamt zeigt Daridorexant 50 mg deutliche Vorteile in der Wirkung im Vergleich zu Best-Supportive-Care und weist zudem über einen Zeitraum von bis zu zwölf Monaten ein Verträglichkeitsprofil auf, das mit Best-Supportive-Care vergleichbar ist (72, 80).

Die derzeit in Überarbeitung befindliche S3-Leitlinie der AWMF (13) definiert 13 Kriterien, die ein ideales Hypnotikum besitzen sollte. Die Übereinstimmung von Daridorexant mit diesen Kriterien ist in Tabelle 3-6 durch Häkchen gekennzeichnet.



Tabelle 3-6: Kriterien zur Wahl eines geeigneten Hypnotikums

<b>Kriterien zur Wahl eines geeigneten Hypnotikums</b>	
Spezifischer Wirkmechanismus	✓
Induktion eines physiologischen Schlafmusters	✓
Keine unerwünschten kognitiven, emotionalen oder psychomotorischen Wirkungen	✓
Kein Rebound, d. h., der Organismus entwickelt keine übermäßige Gegenreaktion nach Absetzen eines Medikaments	✓
Keine Toleranz- oder Abhängigkeitsentwicklung	✓
Große therapeutische Breite	✓
Keine Toxizität	✓
Gute somatische Verträglichkeit	✓
Keine Interaktionen mit anderen Pharmaka <sup>a</sup>	∅
Keine Behinderung wichtiger Funktionen von Schlaf	✓
Subjektive Verbesserung der Erholbarkeit von Schlaf	✓
Besserung der <i>selbstberichteten Endpunkte</i> <sup>b</sup>	✓
Senkung des Risikos von mit Insomnien assoziierten Erkrankungen, wie z. B. Depression	?
<p>a: Auf Basis der aktuellen Datenlage beeinflusst Daridorexant den Stoffwechsel anderer Medikamente nicht. Starke CYP3A4-Inhibitoren sowie eine moderate Leberschädigung können den Stoffwechsel von Daridorexant beeinflussen (in diesem Fall reicht eine Tagesdosis von 25 mg aus). Für weitere Hinweise siehe Fachinformation QUVIVIQ® (79).</p> <p>b: Die derzeit in Überarbeitung befindliche S3-Leitlinie der AWMF spricht von Lebensqualität, Idorsia geht davon aus, dass das auch die patientenberichtete Morbidität umfasst.</p> <p>AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4</p> <p>Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf (13)</p>	

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Kurzzeit-Insomnien bzw. organische Insomnien werden in der in Deutschland angewandten ICD-10-GM-Klassifikation unter G47.0 im Kapitel „Episodische und paroxysmale Krankheiten des Nervensystems“ erfasst (6). Da Daridorexant zur Behandlung von Insomnien indiziert ist, welche seit mindestens drei Monaten anhalten, wird der ICD-10-GM-Code G47.0

im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als relevant erachtet. Im Folgenden richtet sich der Fokus der Betrachtung auf den ICD-10-GM-Code F51.0, welcher spezifisch ist für die nichtorganische Insomnie (6). Der ICD-10-GM-Code F51.0 ist zwar im Unterschied zum Anwendungsgebiet von Daridorexant nicht auf Insomnien, die seit mindestens drei Monaten bestehen, beschränkt und umfasst daher gegebenenfalls auch Insomnien von kürzerer Dauer. Dennoch handelt es sich beim ICD-10-GM-Code F51.0 um die bestmögliche verfügbare Abbildung des vorliegenden Anwendungsgebiets.

Nach einer Auswertung der gesetzlichen Krankenkasse BARMER, welche auf Daten von rund 3,9 Millionen bei der BARMER versicherten Erwerbspersonen in Deutschland aus dem Jahr 2017 basiert, liegt die 1-Jahresinzidenz von akuten oder chronischen Ein- und Durchschlafstörungen bei 9,6 je 1.000 Einwohner (für die ICD-10-GM-Codes F51.0/nichtorganische Insomnie und G47.0/organische Insomnie). Der für das vorliegende Anwendungsgebiet der Chronischen Insomnie relevante Anteil – d. h. mit dem ICD-10-GM-Code F51.0 (nichtorganische Insomnie) – liegt dabei bei 18,98%. Daraus resultiert eine Behandlungsinzidenz von 1,8 je 1.000 Einwohner (47).

Die Behandlungsprävalenz der nichtorganischen Insomnie (ICD-10-GM-Code F51.0) liegt nach der Auswertung des BARMER-Gesundheitsreport für das Jahr 2017 bei 3,16 je 1.000 Einwohner in Deutschland (47).

Die Prävalenz der Insomnie unterliegt dabei geschlechtsspezifischen Unterschieden, wie die „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland – Welle 1“ (DEGS1) zeigte. Das Odds Ratio (OR) für das weibliche Geschlecht lag in dieser Studie bei 2,15 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,59-2,91). Somit sind Frauen in Deutschland doppelt so häufig von Insomnie betroffen wie Männer. Altersspezifische Unterschiede wurden in der DEGS1-Studie in Bezug auf das Auftreten der Insomnie in Deutschland hingegen nicht gezeigt. (81).

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

Die Entwicklung der Prävalenz der Insomnie aus den vergangenen Jahren wird im Folgenden extrapoliert, um Rückschlüsse auf die mögliche zukünftige Entwicklung der Prävalenz zu treffen. Dazu werden zunächst die Angaben zur Behandlungsprävalenz der Chronischen Insomnie für den Zeitraum 2010-2015 aus dem DAK-Gesundheitsreport herangezogen, um die jährliche Steigerungsrate zu ermitteln (82). Die Angaben des DAK-Gesundheitsreports basieren auf AU-Daten von rund 2,6 Millionen bei der DAK-Gesundheit versicherten Berufstätigen (Stand 2016). Anschließend werden, ausgehend von der Behandlungsprävalenz im Jahr 2017 aus dem BARMER-Gesundheitsreport (47), die Behandlungsprävalenzen für die Jahre 2018 bis 2028 mithilfe der zuvor ermittelten jährlichen Steigerungsrate berechnet.

Die Gesundheitsberichte der BARMER und DAK beziehen sich auf Erwerbstätige im Alter von 15-65 Jahren (47, 82). Da keine signifikanten altersspezifischen Unterschiede für das Auftreten

der Insomnie festgestellt wurden, kann eine Hochrechnung auf alle Erwachsenen (nicht nur Erwerbstätige im Alter von 15-65 Jahren) in Deutschland durchgeführt werden, um valide Zahlen zur Behandlungsprävalenz zu erhalten.

In Tabelle 3-7 ist die Entwicklung der Behandlungsprävalenz für die Insomnie in den Jahren 2010 bis 2015 dargestellt. Im DAK-Gesundheitsreport ist die Insomnie mit den ICD-10-GM-Codes F51.0, F51.8, F51.9 und G47.0 definiert. Da sich die Definition für das Anwendungsgebiet der Chronischen Insomnie auf eine nichtorganische Insomnie und somit den ICD-10-GM-Code F51.0 beschränkt, wird lediglich der Anteil der F51.0-Diagnosen von 14,6% für die Berechnung herangezogen. In der folgenden Tabelle 3-7 werden daher die Behandlungsprävalenzen der Jahre 2010 bis 2015 für den ICD-10-GM-Code F51.0 auf Basis der Behandlungsprävalenzen aus dem DAK-Gesundheitsreport (2010: 1,1%; 2011 bis 2013: 1,2%; 2014: 1,3%; 2015: 1,2%) (82) berechnet. Die Abschätzung der absoluten Behandlungsprävalenz bezieht sich auf die Bevölkerungszahl der über 18-jährigen im Jahr 2022 in Deutschland von 70.102.200, wie in Tabelle 3-8 dargestellt (83).

Tabelle 3-7: Schätzungen der Behandlungsprävalenz für die Jahre 2010 bis 2015

Jahr	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Behandlungsprävalenz (relativ) (%)	0,1606	0,1752	0,1752	0,1752	0,1898	0,1752
Behandlungsprävalenz (absolut)	112.584	122.819	122.819	122.819	133.054	122.819
Quelle: Eigene Berechnung, basierend auf (82)						

Tabelle 3-8: Bevölkerungsstruktur in Deutschland

Gesamtbevölkerung	< 18 Jahre (relativ)	> 18 Jahre (relativ)	> 18 Jahre (absolut)
84.358.845	16,9%	83,1%	<b><u>70.102.200</u></b>
Quelle: Eigene Berechnung, basierend auf (83)			

Für die Berechnung der jährlichen Steigerungsrate der Behandlungsprävalenz wird folgende

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

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

Durch das Einsetzen der Behandlungsprävalenzen und der Zeiteinheit ergibt sich eine jährliche Steigerungsrate von 1,76%.

$$(t_0, t) = \left( \frac{122.819}{112.584} \right)^{\frac{1}{2015-2010}} - 1 = 0,01756 * 100 = 1,76\%$$

Ausgehend von der Behandlungsprävalenz im Jahr 2017 aus dem BARMER-Gesundheitsreport (47) werden die Behandlungsprävalenzen für die Jahre 2018-2028 mithilfe der jährlichen Steigerungsrate von 1,76% berechnet und in Tabelle 3-9 und Tabelle 3-10 dargestellt. Dabei wird die Anzahl der Menschen mit einer AU-Diagnose F51.0 als Untergrenze herangezogen. Die Obergrenze hingegen bezieht sich auf Menschen mit einer „beliebigen Diagnose“ (Diagnose aus mindestens einem der nachfolgenden Bereiche: stationär, ambulant, AU) mit dem ICD-10-GM-Code F51.0 (47).

Tabelle 3-9: Berechnung der Behandlungsprävalenz für den Zeitraum 2017 bis 2022

Jahr	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Anzahl Betroffene (Untergrenze)	8.412	8.560	8.711	8.864	9.020	9.179
Anzahl Betroffene (Obergrenze)	221.523	225.422	229.389	233.426	237.535	241.715

Quelle: Eigene Berechnung, basierend auf (47, 82, 83)

Tabelle 3-10: Berechnung der Behandlungsprävalenz für den Zeitraum 2023 bis 2028

Jahr	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Anzahl Betroffene (Untergrenze)	9.341	9.505	9.672	9.843	10.016	10.192
Anzahl Betroffene (Obergrenze)	245.970	250.299	254.704	259.187	263.748	268.390

Quelle: Eigene Berechnung, basierend auf (47, 82, 83)

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Daridorexant	9.505-250.299	8.296-218.465
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Die nachfolgende Darstellung der Zielpopulation bezieht sich auf das gesamte Anwendungsgebiet von Daridorexant gemäß Fachinformation: „Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben“ (79).

Zur Berechnung der Zielpopulation werden Daten aus dem DAK-Gesundheitsreport (82), dem BARMER-Gesundheitsreport (47), sowie der DEGS1-Studie (81) herangezogen. Die vorgenannten Quellen beziehen sich hauptsächlich auf die Kurzzeit-Insomnien bzw. organische Insomnien (ICD-10-GM G47.0), sonstige nichtorganische Insomnien (ICD-10-GM F51.8) und nicht näher bezeichnete Formen einer Insomnie wie emotional bedingte Insomnien (ICD-10-GM F51.9). Zur Berechnung der chronisch betroffenen Population wird jedoch lediglich die Diagnose F51.0 (nichtorganische Insomnie) herangezogen. Der ICD-10-GM-Code F51.0 entspricht dem Anwendungsgebiet von Daridorexant am ehesten und soll darüber hinaus nur klassifiziert werden, wenn die Insomnie das beherrschende oder alleinige Krankheitsbild darstellt (6).

Als Untergrenze der Zielpopulation werden die AU-Diagnosen F51.0 herangezogen. Der G-BA definiert die AU dabei wie folgt: „Arbeitsunfähigkeit liegt vor, wenn Versicherte auf Grund von Krankheit ihre zuletzt vor der Arbeitsunfähigkeit ausgeübte Tätigkeit nicht mehr oder nur unter der Gefahr der Verschlimmerung der Erkrankung ausführen können.“ (84). Nach dieser Definition zeigt sich der beträchtliche Einfluss auf die Tagesaktivität durch das zeitlich begrenzte Ruhen der aktuellen Berufstätigkeit. Wie der aktuelle Fehlzeitenbericht der Allgemeine Ortskrankenkasse aus dem Jahr 2023 zeigt, klagen rund 47% der Arbeitnehmenden über eine Insomnie (85). Die Obergrenze der Zielpopulation bilden „beliebige Diagnosen“ (Diagnose aus mindestens einem der nachfolgenden Bereiche: stationär, ambulant, AU) mit dem ICD-10-GM-Code F51.0.

Da Betroffene teilweise über zehn Jahre an einer Insomnie leiden, ohne eine psychotherapeutische oder medikamentöse Behandlung zu erhalten (13, 22), werden für die

Berechnung der Zielpopulation Prävalenzdaten herangezogen. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt anhand des in Abbildung 3-7 beschriebenen Schemas.

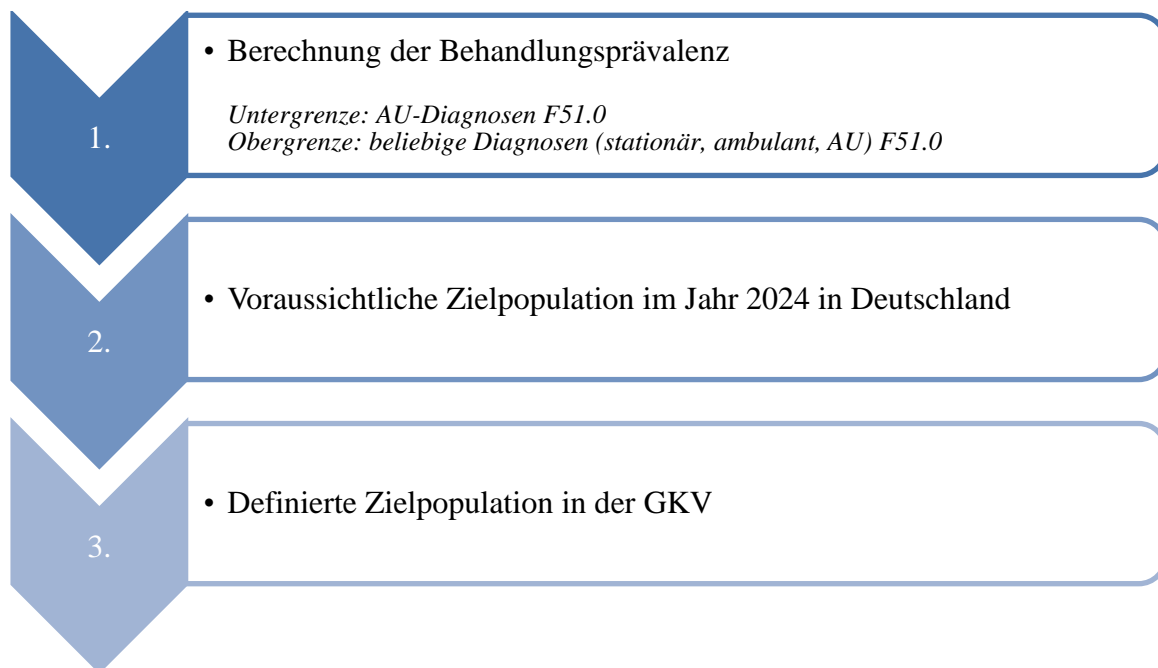


Abbildung 3-7: Flussdiagramm zur Berechnung der für das Anwendungsgebiet von Daridorexant relevanten Zielpopulation

AU: Arbeitsunfähigkeit; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Quelle: Eigene Darstellung

## Berechnung der für das Anwendungsgebiet von Daridorexant relevanten Zielpopulation

### Schritt 1: Berechnung der Behandlungsprävalenz

Die Grundlage für die Berechnung der Behandlungsprävalenz bilden Daten zur Gesamtbevölkerung in Deutschland. Laut Statistischem Bundesamt lebten im Jahr 2022 84.358.845 Menschen in Deutschland, hiervon 83,1% oder 70.102.200 über 18 Jahre (Tabelle 3-12 (83)).

Tabelle 3-12: Bevölkerungsstruktur in Deutschland

Gesamtbevölkerung	< 18 Jahre (relativ)	> 18 Jahre (relativ)	> 18 Jahre (absolut)
84.358.845	16,9%	83,1%	<b><u>70.102.200</u></b>
Quelle: Eigene Berechnung, basierend auf (83)			

Für die Herleitung der Behandlungsprävalenz werden die Erhebungen des BARMER-Gesundheitsreports (47) und des DAK-Gesundheitsreports (82) genutzt. Diese beziehen sich auf Erwerbstätige im Alter von 15-65 Jahren. Da keine signifikanten altersspezifischen

Unterschiede für das Auftreten der Insomnie festgestellt wurden, kann eine Hochrechnung auf alle Erwachsenen (nicht nur Erwerbstätige im Alter von 15-65 Jahren) in Deutschland durchgeführt werden, um valide Zahlen zur Behandlungsprävalenz zu erhalten (siehe Abschnitt 3.2.3).

Die Auswertung der BARMER ergab, dass im Jahr 2017 bei 3,16 je 1.000 Erwachsenen eine „beliebige Diagnose“ F51.0 (d. h. aus mindestens einem der nachfolgenden Bereiche: stationär, ambulant, AU) und bei 0,12 je 1.000 Erwachsene eine AU-Diagnose F51.0 gestellt wurde (47). Hochgerechnet auf die erwachsene Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2023, liegt bei ca. 221.523 Menschen die Diagnose F51.0 und bei ca. 8.412 Menschen eine AU-Diagnose F51.0 vor (Tabelle 3-13). Die errechnete Obergrenze der Zielpopulation mit 221.523 Betroffenen (Schritt 1) ist vergleichbar mit der offiziellen Größe der Zielpopulation für die DiGA „somnio“ mit 259.511 Betroffenen im Juni 2022 (29.06.2022) (86) und 290.120 Betroffenen im November 2022 (11.11.2022) (87), da das Anwendungsgebiet der DiGA somnio zu jener Zeit ebenfalls ausschließlich über die Diagnose F51.0 abgedeckt war. Die Aktualisierung der Population der DiGA somnio von 259.511 Betroffenen auf 290.120 Betroffene lässt Rückschlüsse auf die Konsistenz der Berechnung vermuten (86, 87). Die Berechnungsgrundlage für die DiGA somnio wurde seinerzeit jedoch nicht veröffentlicht, weshalb nicht nachvollzogen werden kann, wie die Zielpopulation errechnet wurde.

Tabelle 3-13: Prävalenz der F51.0 AU-Diagnosen und beliebigen Diagnosen (aus mindestens einem der nachfolgenden Bereiche: stationär, ambulant, AU)

Diagnose ICD-10-GM-Code	Diagnose Bezeichnung	Diagnosen je 1.000 Erwerbspersonen		Diagnosen absolut (Erwachsene ≥ 18 Jahre)	
		AU-Diagnosen	beliebige Diagnosen (stationär, ambulant, AU)	AU-Diagnosen <sup>a</sup>	Beliebige Diagnosen <sup>b</sup>
F51.0	Nichtorganische Insomnie	0,12	3,16	8.412	221.523
a: Berechnung: = (70.102.200 / 1.000) * 0,12 b: Berechnung: = (70.102.200 / 1.000) * 3,16 AU: Arbeitsunfähigkeit; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; GM: German Modification; Quelle: Eigene Berechnung, basierend auf (47, 83)					

### **Schritt 2: Voraussichtliche Zielpopulation im Jahr 2024 in Deutschland**

Basierend auf der in Schritt 1 ermittelten Unter- und Obergrenzen der Behandlungsprävalenz im Jahr 2017 für das Anwendungsgebiet von Daridorexant und der errechneten jährlichen Steigerungsrate von 1,76% (siehe Abschnitt 3.2.3), erfolgt eine Hochrechnung der Behandlungsprävalenz für das Jahr 2024 (Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Hochrechnung der Behandlungsprävalenz für den Zeitraum 2017 bis 2024

Jahr	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Behandlungsprävalenz (absolut; Untergrenze <sup>a</sup> )	8.412	8.560	8.711	8.864	9.020	9.179	9.341	<b>9.505</b>
Behandlungsprävalenz (absolut; Obergrenze <sup>b</sup> )	221.523	225.422	229.389	233.426	237.535	241.715	245.970	<b>250.299</b>
a: AU-Diagnosen mit ICD-10-GM-Code F51.0 b: Beliebige Diagnosen (aus mindestens einem der nachfolgenden Bereiche: stationär, ambulant, AU) mit ICD-10-GM-Code F51.9 AU: Arbeitsunfähigkeit; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; GM: German Modification Quelle: Eigene Berechnung, basierend auf (47, 82, 83)								

Demnach umfasst die errechnete, für das Anwendungsgebiet von Daridorexant relevante Zielpopulation in Deutschland im Jahr 2024 zwischen 9.505 (Untergrenze) und 250.299 (Obergrenze) Personen.

### **Schritt 3: Definierte Zielpopulation in der GKV**

Innerhalb der deutschen Bevölkerung waren 73.629.888 Personen im Jahr 2022 (Stand: März 2023) GKV-versichert (88). Die Gesamtzahl der bundesdeutschen Bevölkerung im Jahr 2022 (Stand: 20. Juni 2023) betrug laut statistischem Bundesamt 84.358.845 Personen (83).

Der Anteil an GKV-versicherten Personen an der bundesdeutschen Bevölkerung für das Jahr 2022 beträgt demnach:

$$\frac{73.629.888}{84.358.845} = 87,28\%$$

Durch Multiplikation mit der in Schritt 2 berechneten Behandlungsprävalenz (Unter- und Obergrenze) ergibt sich die für das Anwendungsgebiet von Daridorexant relevante Zielpopulation in der GKV.

#### Untergrenze

$$9.505 * 87,28\% = \mathbf{8.296}$$

#### Obergrenze

$$250.299 * 87,28\% = \mathbf{218.465}$$



### Zusammenfassende Darstellung der Berechnungsschritte zur Herleitung der GKV-Zielpopulation

Tabelle 3-15: Zusammenfassende Darstellung der Berechnungsschritte zur Herleitung der GKV-Zielpopulation

Schritt	Anteile (%)	Untergrenze <sup>a</sup>	Obergrenze <sup>b</sup>	Referenzen
<b>Grundlage Erwachsene in Deutschland</b>	83,1% von 84.358.845	-	70.102.200	Tabelle 3-12
<b>1. Berechnung der Behandlungsprävalenz (2017)</b>	0,12% - 3,16 von der Grundlage	8.412	221.523	Tabelle 3-13
<b>2. Voraussichtliche Zielpopulation im Jahr 2024 in Deutschland</b>	+ 1,76% (jährlich) von Schritt 1	9.505	250.299	Tabelle 3-14
<b>3. Definierte Zielpopulation in der GKV</b>	87,28% von Schritt 2	8.296	218.465	Schritt 3

a: AU-Diagnosen mit ICD-10-GM-Code F51.0  
b: Beliebige Diagnosen (aus mindestens einem der nachfolgenden Bereiche: stationär, ambulant, AU) mit ICD-10-GM-Code F51.9  
AU: Arbeitsunfähigkeit; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; GM: German Modification; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;  
Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf (47, 82, 83)

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Daridorexant	Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.	Beträchtlich	8.296-218.465

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Aus den in Modul 4A zusammengefassten Ergebnissen ergibt sich für Daridorexant ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Zielpopulation. Das Ausmaß des Zusatznutzens gilt für die gesamte Zielpopulation der Erwachsenen mit Chronischer Insomnie, gemäß Zulassung. 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 (79).

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

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

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte und zur Herleitung der Zielpopulation für das Anwendungsgebiet von Daridorexant wurden Leitlinien, Gesundheitsreporte der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland und Fachliteratur verwendet. Informationen zu Therapieoptionen und speziellen medizinischen Fragestellungen

wurden Leitlinien und Originalpublikationen aus der Datenbank PubMed, sowie eigenen Daten entnommen. Alle verwendeten Quellen wurden an der entsprechenden Stelle zitiert. Die Rechenschritte können dem von Idorsia erstellten Dokument zur Berechnung der Zielpopulation entnommen werden (89).

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Hudgens S, Phillips-Beyer A, Newton L, Seboek Kinter D, Benes H. Development and Validation of the Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ). *Patient*. 2021;14(2):249-68.
2. American Psychiatric Association D-TF. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. 2013:xliv, 947-xliv, .
3. Junghanns K. Psychotherapie der Schlafstörungen. *Psychother Psych Med*. 2020(70): 519–32.
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-11 in Deutsch – Entwurfsfassung. 2022. Verfügbar unter: [https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/uebersetzung/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/uebersetzung/_node.html). [Zugriff am: 22.01.2024]
5. Mayer G, Rodenbeck A, Geisler P, Schulz H. Internationale Klassifikation der Schlafstörungen: Übersicht über die Änderungen in der ICSD-3. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*. 2015;19(2):116-25.
6. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision - German Modification. 2020. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/#V>. [Zugriff am: 18.01.2024]
7. Riemann D, Voderholzer U. Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *J Affect Disord*. 2003;76(1-3):255-9.
8. Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med*. 2019;23(4):2324-32.
9. Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 1987;10(4):541-53.
10. Riemann D, Espie CA, Altena E, Arnardottir ES, Baglioni C, Bassetti CLA, et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res*. 2023.
11. Riemann D, Spiegelhalder K, Nissen C, Hirscher V, Baglioni C, Feige B. REM sleep instability--a new pathway for insomnia? *Pharmacopsychiatry*. 2012;45(5):167-76.

12. Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M, Nissen C. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev.* 2010;14(1):19-31.
13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016. 2017.
14. Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience.* 2002;111(2):231-9.
15. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(1):322-7.
16. Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron.* 2017;93(4):747-65.
17. Küskens A, Pietrowsky R, Gieselmann A. Persönlichkeit und Insomnien. *Somnologie.* 2021;25(3):176-85.
18. Silber MH. Clinical practice. Chronic insomnia. *N Engl J Med.* 2005;353(8):803-10.
19. Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol.* 2015;14(5):547-58.
20. Dressle RJ, Riemann D. Hyperarousal in insomnia disorder: Current evidence and potential mechanisms. *J Sleep Res.* 2023:e13928.
21. Spiegelhalder K, Riemann D. Psychophysiologische Insomnie. 2020. S. 1-3.
22. Penzel T, Peter JH, Peter H, Becker HF, Fietze I, Fischer J, et al. Themenheft 27 "Schlafstörungen". 2005. S. 49.
23. Fietze I, Laharnar N, Koellner V, Penzel T. The Different Faces of Insomnia. *Front Psychiatry.* 2021;12:683943.
24. Techniker Krankenkasse (TK). Schlaf gut, Deutschland – TK-Schlafstudie 2017. 2017.
25. Laugsand LE, Vatten LJ, Platou C, Janszky I. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study. *Circulation.* 2011;124(19):2073-81.
26. Li M, Zhang XW, Hou WS, Tang ZY. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):1044-7.
27. Mahmood A, Ray M, Dobalian A, Ward KD, Ahn S. Insomnia symptoms and incident heart failure: a population-based cohort study. *Eur Heart J.* 2021;42(40):4169-76.
28. Palagini L, Bruno RM, Gemignani A, Baglioni C, Ghiadoni L, Riemann D. Sleep loss and hypertension: a systematic review. *Curr Pharm Des.* 2013;19(13):2409-19.
29. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016;30:11-24.
30. Li L, Wu C, Gan Y, Qu X, Lu Z. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1):375.
31. Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA. Chronic insomnia as a risk factor for developing anxiety and depression. *Sleep.* 2007;30(7):873-80.
32. Sabia S, Dugravot A, Léger D, Ben Hassen C, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Association of sleep duration at age 50, 60, and 70 years with risk of multimorbidity in the UK: 25-year follow-up of the Whitehall II cohort study. *PLoS Med.* 2022;19(10):e1004109.
33. Phillips-Beyer A, Kawata AK, Kleinman L, Kinter DS. Meaningful Within-Patient Change on the Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ):

- Analysis of Phase III Clinical Trial Data of Daridorexant. *Pharmaceut Med.* 2023;37(4):291-303.
34. Idorsia Pharmaceuticals Ltd. IDSIQ Evidence Dossier. The Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire. Document Number: D-20.104. 11 December 2020. 2020.
  35. Marx C. Nichtorganische Schlafstörungen. 2016.
  36. Young P. Hypnogramme Insomnie (unveröffentlicht). 2022.
  37. Baglioni C, Regen W, Teghen A, Spiegelhalder K, Feige B, Nissen C, Riemann D. Sleep changes in the disorder of insomnia: a meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev.* 2014;18(3):195-213.
  38. Dieck A, Morin CM, Backhaus J. A German version of the Insomnia Severity Index. *Somnologie.* 2018;22(1):27-35.
  39. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep.* 2011;34(5):601-8.
  40. Dauvilliers Y, Zammit G, Fietze I, Mayleben D, Seboek Kinter D, Pain S, Hedner J. Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder. *Ann Neurol.* 2020;87(3):347-56.
  41. Sheehan KH, Sheehan DV. Assessing treatment effects in clinical trials with the discan metric of the Sheehan Disability Scale. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008;23(2):70-83.
  42. Lübben B, Bous Y, Dogan C. Schlafragebogen. 2024. Verfügbar unter: <https://www.ohrenaerzte.de/kontakt.html>. [Zugriff am: 18.01.2024]
  43. National Institutes of Health (NIH). Health ABC. Digit Symbol Substitution Test - Operations Manual. 2005.
  44. Bundesärztekammer, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Leitfaden „Schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit von Medikamenten“. 2022.
  45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Daridorexant (D-891). 2023.
  46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. Am-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-281. 2021.
  47. Grobe TG, Steinmann S, Gerr J. Gesundheitsreport 2019. Schlafstörungen. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse – Band 17. 2019.
  48. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Digitale-Versorgung-Gesetz. 2020. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/digitale-versorgung-gesetz.html>. [Zugriff am: 22.01.2024]
  49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Schlafprobleme und Schlafstörungen (Insomnie). 2021. Verfügbar unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/schlafprobleme-und-schlafstoerungen-insomnie.html>. [Zugriff am: 22.01.2024]
  50. BARMER. Gesundes Schlafen - Schlafhygiene: besser schlafen. 2023. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/gesundheit-verstehen/leben/schlaf/schlafhygiene-1056080>. [Zugriff am: 22.01.2024]
  51. Allgemeine Ortskrankenkasse (AOK). PfiFf-Themenblatt Nr. 2C - Nicht-medikamentöse Maßnahmen bei Schlafstörungen. 2024. Verfügbar unter: <https://aok-pfiff.de/themenblaetter/pfiff-themenblatt-nr-2c-nicht-medikament%C3%B6se-ma%C3%9Fnahmen-bei-schlafst%C3%B6rungen>. [Zugriff am: 18.01.2024]

52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. Stand: 12. Mai 2023. 2023.
53. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). DiGA-Verzeichnis - somnio 2023. Verfügbar unter: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/508>. [Zugriff am: 18.01.2024]
54. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). DiGA-Verzeichnis - HelloBetter Schlafen. 2023. Verfügbar unter: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/01772>. [Zugriff am: 22.01.2024]
55. Riemann D, Perlis ML. The treatments of chronic insomnia: a review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies. *Sleep Med Rev.* 2009;13(3):205-14.
56. Borbély AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms.* 1999;14(6):557-68.
57. Rodenbeck A. Biologische Grundlagen des Schlafens und Wachens. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2011;54(12):1270-5.
58. Miller CB, Espie CA, Epstein DR, Friedman L, Morin CM, Pigeon WR, et al. The evidence base of sleep restriction therapy for treating insomnia disorder. *Sleep Med Rev.* 2014;18(5):415-24.
59. Baglioni C, Spiegelhalder K, Nissen C, Hirscher V, Frase L, Feige B, et al. Insomnische Störungen. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin.* 2013;17(1):6-14.
60. Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, Alessi C, Boehlecke B, Brown T, et al. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2006;29(8):1031-5.
61. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht). S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen – 1. Auflage. Version 01. 2020.
62. Bundesdrogenbeauftragter (BMG-D). Drogen- und Suchtbericht 2015. 2015. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Drogen\\_und\\_Sucht/Broschueren/2015\\_Drogenbericht\\_web\\_010715.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Drogen_und_Sucht/Broschueren/2015_Drogenbericht_web_010715.pdf). [Zugriff am: 18.01.2024]
63. Soyka M. Missbrauch und Abhängigkeit von Benzodiazepinen und Z-Drugs. *Klinik und Therapie.* 2021. S. 636-46.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 32 (Daridorexant). 2023.
65. Heidbreder A, Kunz D, Young P, Benes H, Chalet F-X, Vaillant C, et al. Insomnie in Deutschland – massive Unterversorgung? Insomnia in Germany—massively inadequate care?: Ergebnisse einer prospektiv geplanten Subgruppenanalyse der National Health and Wellness Survey (NHWS) Results of a prospectively planned

- subgroup analysis of the National Health and Wellness Survey (NHWS). *Somnologie*. 2024.
66. Spiegelhalder K, Acker J, Baumeister H, Büttner-Teleaga A, Danker-Hopfe H, Ebert DD, et al. Digitale Behandlungsangebote für Insomnie–eine Übersichtsarbeit. *Somnologie*. 2020;24(2):106-14.
  67. Roch C, Bergamini G, Steiner MA, Clozel M. Nonclinical pharmacology of daridorexant: a new dual orexin receptor antagonist for the treatment of insomnia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(10):2693-708.
  68. Boss C, Gatfield J, Brotschi C, Heidmann B, Sifferlen T, von Raumer M, et al. The Quest for the Best Dual Orexin Receptor Antagonist (Daridorexant) for the Treatment of Insomnia Disorders. *ChemMedChem*. 2020;15(23):2286-305.
  69. Treiber A, de Kanter R, Roch C, Gatfield J, Boss C, von Raumer M, et al. The Use of Physiology-Based Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling in the Discovery of the Dual Orexin Receptor Antagonist ACT-541468. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;362(3):489-503.
  70. Di Marco T, Scammell TE, Meinel M, Seboek Kinter D, Datta AN, Zammit G, Dauvilliers Y. Number, Duration, and Distribution of Wake Bouts in Patients with Insomnia Disorder: Effect of Daridorexant and Zolpidem. *CNS Drugs*. 2023;37(7):639-53.
  71. Mignot E, Mayleben D, Fietze I, Leger D, Zammit G, Bassetti CLA, et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol*. 2022;21(2):125-39.
  72. Kunz D, Dauvilliers Y, Benes H, García-Borreguero D, Plazzi G, Seboek Kinter D, et al. Long-Term Safety and Tolerability of Daridorexant in Patients with Insomnia Disorder. *CNS Drugs*. 2023;37(1):93-106.
  73. Evidera. Dual Orexin Receptor Antagonists - Drug Class Safety Review - Targeted Literature Review Report, EVG-30836-02. 2022.
  74. Muehlan C, Vaillant C, Zenklusen I, Kraehenbuehl S, Dingemans J. Clinical pharmacology, efficacy, and safety of orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(11):1063-78.
  75. Asai Y, Sano H, Miyazaki M, Iwakura M, Maeda Y, Hara M. Suvorexant (Belsomra®) Tablets 10, 15, and 20 mg): Japanese Drug-Use Results Survey. *Drugs R D*. 2019;19(1):27-46.
  76. Murphy P, Kumar D, Zammit G, Rosenberg R, Moline M. Safety of lemborexant versus placebo and zolpidem: effects on auditory awakening threshold, postural stability, and cognitive performance in healthy older participants in the middle of the night and upon morning awakening. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(5):765-73.
  77. Takeuchi Y, Sano H, Asai Y, Miyazaki M, Iwakura M, Maeda Y. Real-world evidence of the safety and efficacy profile of suvorexant in elderly patients with insomnia: a sub-analysis of the post-marketing drug-use results survey in Japan. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(3):465-71.
  78. Idorsia Pharmaceuticals Ltd. Clinical Study Report ID-078A301: Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, polysomnography study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult and elderly subjects with insomnia disorder. 2020.
  79. Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Fachinformation QUVIVIQ (Daridorexant) 25 mg/50 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2023. 2023.

80. Kunz D, Beneš H, Garcia-Borreguero D, Dauvilliers Y, Plazzi G, Sassi-Sayadi M, et al. Long-term safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder. *Sleep Med.* 2022.
81. Schlack R, Hapke U, Maske U, Busch M, Cohrs S. Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung. 2013.
82. Marschall J, Hildebrandt S, Sydow H, Nolting H. Gesundheitsreport 2017 - Analyse der Arbeitsunfähigkeitsdaten. Update: Schlafstörungen. 2017.
83. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen. Stand: 20. Juni 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland.html>. [Zugriff am: 18.01.2024]
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Beurteilung der Arbeitsunfähigkeit und die Maßnahmen zur stufenweisen Wiedereingliederung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 7 SGB V (Arbeitsunfähigkeits-Richtlinie). 2023.
85. Wirtschaftswoche. AOK-Fehlzeiten-Report 2023. In welchen Jobs sich die Menschen am häufigsten krankmelden. 2023. Verfügbar unter: <https://www.wiwo.de/erfolg/beruf/aok-fehlzeiten-report-2023-in-welchen-jobs-sich-die-menschen-am-haeufigsten-krankmelden/29452792.html>. [Zugriff
86. Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Somnio (Juni 2022). 2022. Verfügbar unter: <https://www.kvapp radar.de/appdetails/somnio>. [Zugriff am: 11.11.2022]
87. Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Somnio (November 2022). 2022. Verfügbar unter: <https://www.kvapp radar.de/appdetails/somnio>. [Zugriff am: 11.11.2022]
88. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 21. März 2023. 2023. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2022\\_1\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf). [Zugriff am: 18.01.2024]
89. Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH. Berechnung der GKV-Zielpopulation. 2024.



### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Daridorexant	Zielpopulation	Kontinuierlich 1 x täglich 50 mg p.o.	30-365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Best-Supportive-Care <sup>a</sup>				
Konventionelle KVT-I	Zielpopulation	1 x wöchentlich	6–18 <sup>b</sup>	1
Digitale KVT-I	Zielpopulation	Kontinuierlich	Kontinuierlich	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Zielpopulation: Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.</p> <p>a: 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 (1)) und entspricht somit im vorliegenden Anwendungsgebiet einer Optimalen nicht-medikamentösen Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit.</p> <p>b: Anzahl der Behandlungen inklusive zwei verpflichtenden probatorische Sitzungen vorab.</p> <p>DiGA: Digitale Gesundheitsanwendung; KVT-I: Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie; p.o.: Peroral</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für die chronische Verlaufsform der Insomnie bzw. die Chronische Insomnie stehen bisher regelhaft keine medikamentösen Behandlungsoptionen zur Verfügung. Benzodiazepine und Z-Substanzen sind wegen ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils und vor allem aufgrund des hohen Risikos für Toleranzentwicklung und Abhängigkeit nur für eine Kurzzeittherapie von maximal 28 Tagen zugelassen bzw. verordnungsfähig (2-4). Eine wiederholte vier-wöchige Gabe von kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Z-Substanzen ist zudem nicht als zweckmäßig anzusehen (5). Somit steht mit Daridorexant erstmals ein regelhaft zur Behandlung der Chronischen Insomnie zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung.

Die KVT-I ist gemäß der in Überarbeitung befindlichen S3-Leitlinie der AWMF sowie der aktuellen ESRS-Leitlinie die erste Therapieoption der Insomnie (1, 6, 7). Die Anwendung der konventionellen KVT-I in Einzel- bzw. Gruppentherapie wird allerdings durch die begrenzte Verfügbarkeit erschwert (5). Neben der konventionellen KVT-I stehen inzwischen auch DiGA zur Verfügung, welche die Inhalte einer KVT-I digital vermitteln. Ihr Einsatz im Versorgungsalltag ist jedoch noch limitiert (8). Sowohl die konventionelle, als auch digitale

KVT-I schließen strukturierte Schlafhygienemaßnahmen mit ein (1). Die KVT-I kann somit Bestandteil einer Optimierten nicht-medikamentösen Versorgung sein und entspricht damit den Anforderungen an Best-Supportive-Care im vorliegenden Anwendungsgebiet.

## **Zu bewertendes Arzneimittel**

### ***Daridorexant***

Daridorexant 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 dem klinischen Bild einer Chronischen Insomnie.

Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird Daridorexant einmal täglich mit einer empfohlenen Dosis von 50 mg als Filmtablette 30 Minuten vor dem Zubettgehen eingenommen (9). Die Behandlungsdauer der Chronischen Insomnie sollte so kurz wie möglich sein und die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung innerhalb von drei Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen beurteilt werden. Die Teilnehmenden der für die reguläre Dosierung von 50 mg relevanten Zulassungsstudie 301 sowie deren langfristigen Fortsetzungsstudie 303 (beide Studien sind als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen zu betrachten) konnten die Studien jederzeit frühzeitig verlassen, sofern eine weitere Behandlung nicht länger angezeigt war. Unter den Studienteilnehmenden, die somit entsprechend dem bundesdeutschen Versorgungsalltag mit 50 mg Daridorexant behandelt wurden, betrug die Behandlungszeit im Mittel 181 Tage und der Median lag bei 86 Tagen (10). Es liegen gemäß Fachinformation klinische Daten für eine kontinuierliche Behandlung von bis zu 12 Monaten vor. Die Behandlung kann ohne Titration auf eine niedrigere Dosis beendet werden. Die Therapie mit Daridorexant erfolgt bedarfsgerecht, sodass sich aufgrund der Packungsgröße eine Spanne von 30-365 Behandlungen ergibt. Als erster DORA in Europa hat Daridorexant bereits Eingang in die aktuelle ESRS-Leitlinie gefunden. Diese empfiehlt für die neue Wirkstoffklasse der DORA eine Behandlung von bis zu drei Monaten. Eine längerfristige Therapie ist möglich, die Vor- und Nachteile sollen jedoch im Einzelfall erörtert werden (7).

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***Best-Supportive-Care***

Die konventionelle KVT-I ist eine Psychotherapie die wöchentlich entweder als Einzel- oder Gruppentherapie stattfindet und über verschiedene Bewilligungsschritte des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) verordnet werden kann. Gemäß der derzeit in Überarbeitung befindlichen S3-Leitlinie der AWMF besteht die KVT-I bei Erwachsenen aus Entspannungsmethoden, Psychoedukation, Methoden der Schlaf-Wach-Strukturierung und diätetischen Maßnahmen (im Sinne von Schlafhygienemaßnahmen) sowie kognitiven Techniken zur Reduktion nächtlichen Grübeln, wobei verschiedene Manuale zur Verfügung stehen (1). In der Einzeltherapie wird die Kurzzeittherapie 1 (KZT1, Gebührenordnungsposition [GOP] 35421) in einem ersten Schritt für bis zu zwölf Therapieeinheiten verordnet und kann über eine Weiterverordnung als

Kurzzeittherapie 2 (KZT2, GOP 35421) auf bis zu 24 Therapieeinheiten verlängert werden (KZT2, GOP 35421). Manche Betroffene profitieren bereits nach vier Sitzungen, andere Manuale sehen mit 16 Sitzungen deutlich mehr Therapieeinheiten für die konventionelle KVT-I vor (7, 11, 12). Da es sich bei der KVT-I um eine Richtlinientherapie handelt, sind gemäß Psychotherapie-Richtlinie § 12 Abs.3 zudem zwei probatorische Sitzungen vorab verpflichtend (13). Grundsätzlich können Einzel- und Gruppentherapien miteinander kombiniert werden. Analog zur Einzeltherapie wird demnach auch die Gruppentherapie mit drei bis neun Teilnehmenden in Abhängigkeit der Teilnehmerzahl als KZT (GOP 35543 – 35549) verordnet.

Neben der konventionellen KVT-I gibt es inzwischen auch digitale Angebote (DiGA), welche die Inhalte der KVT-I über eine App vermitteln (14, 15). Die DiGA somnio und HelloBetter Schlafen beinhalten jeweils verschiedene Trainingsmodule die im Schnitt ebenfalls wöchentlich absolviert werden sollen, wobei ein individueller Rhythmus möglich ist. Zusätzlich besteht die Möglichkeit täglich ein Tagebuch mit Schlafprotokoll zu führen (16, 17).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Daridorexant	Zielpopulation	Kontinuierlich 1 x täglich 50 mg p.o.	30–365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Best-Supportive-Care <sup>a</sup>			
Konventionelle KVT-I	Zielpopulation	1 x wöchentlich	6–18 <sup>b</sup>
Digitale KVT-I	Zielpopulation	Kontinuierlich	90–365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Zielpopulation: Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.</p> <p>a: 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 Optimierte nicht-medikamentösen Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit.</p> <p>b: Anzahl der Behandlungen inklusive zwei verpflichtende probatorische Sitzungen vorab.</p> <p>DiGA: Digitale Gesundheitsanwendung; KVT-I: Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie; p.o.: Peroral</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Daridorexant	Zielpopulation	30-365	1 Filmtablette 50 mg p. o.	30–365 Tabletten
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Best-Supportive-Care <sup>a</sup>				
Konventionelle KVT-I	Zielpopulation	6–18 <sup>b</sup>	Nicht zutreffend	6–18 Therapieeinheiten <sup>b</sup>
Digitale KVT-I	Zielpopulation	90–365	Nicht zutreffend	1–4 Verordnungen
<p>Zielpopulation: Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.</p> <p>a: 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.</p> <p>b: Anzahl der Behandlungen inklusive zwei verpflichtende probatorische Sitzungen vorab.</p> <p>DiGA: Digitale Gesundheitsanwendung; KVT-I: Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie; p.o.: Peroral</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die definierte Tagestherapiedosis (Defined Daily Dose, DDD) für Daridorexant beträgt bei Erwachsenen 50 mg (9). Für den Jahresverbrauch von Daridorexant ergibt sich eine Spanne von 30–365 Tabletten.

Die konventionelle KVT-I besteht als Einzel- bzw. Gruppentherapie abhängig vom individuellen Bedarf der Betroffenen mit Insomnie aus 4-16 Sitzungen, die über das Kontingent der KZT des EBM (GOP 35421 bzw. GOP 35543 - 35549) verordnet werden (1, 7, 11). Zudem sind gemäß Psychotherapie-Richtlinie § 12 Abs. 3 zwei probatorische Sitzungen vor Beginn einer Richtlinientherapie vorgeschrieben, sodass sich eine Spanne von insgesamt

6-18 Therapieeinheiten für die konventionelle KVT-I ergibt (13). Die digitale KVT-I in Form einer DiGA beinhaltet bei HelloBetter Schlafen acht Kurseinheiten und bei somnio elf Trainingsmodule, die in individuellem Rhythmus bearbeitet werden können (16, 17). Beide DiGA bieten darüber hinaus das Angebot, ein Tagebuch samt Schlafprotokoll zu führen. Eine Verordnung der somnio-App als digitale KVT-I erfolgt über 90 Tage, HelloBetter Schlafen wird ebenfalls quartalsweise verordnet. Folgeverordnungen für DiGA sind grundsätzlich möglich, sodass sich für ein Jahr insgesamt bis zu vier Verordnungen ergeben.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Daridorexant	97,93 € (50 mg Filmtabletten, 30 Stk. PZN 18113087)	91,13 € (2,00 € <sup>a</sup> ; 4,80 € <sup>b</sup> )
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		
Konventionelle KVT-I	64,80–112,30 € (je Therapieeinheit)	Nicht zutreffend
Einzeltherapie (GOP 35421)	112,30 € (je Therapieeinheit)	
Gruppentherapie <sup>d</sup> (GOP 35543–GOP35549)	64,80–111,58 € (je Therapieeinheit)	
Probatorische Sitzung (GOP <sup>o</sup> 35150)	84,61 € (je Therapieeinheit)	
Digitale KVT-I	224,99–249,00 € <sup>e</sup> (je Verordnung)	
somnio	224,99 € <sup>e</sup> (je Verordnung)	
HelloBetter Schlafen	249,00 € <sup>e</sup> (je Verordnung)	
<p>Zielpopulation: Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.</p> <p>a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V</p> <p>b: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V in Höhe von 7% auf den Abgabepreis</p> <p>c: 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 Optimalen nicht-medikamentösen Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit.</p> <p>d: Die Kosten einer Gruppentherapie variieren mit der Anzahl an Teilnehmenden. Die Spanne deckt eine Gruppengröße von drei bis neun Personen ab, was der maximalen Anzahl an Personen pro psychotherapeutischer Fachperson entspricht.</p> <p>e: Die digitalen KVT-I mittels DiGA werden pro Quartal verordnet und werden kontinuierlich angewendet. Die Kosten pro Anwendung entsprechen somit den Kosten pro Verordnung.</p> <p>DiGA: Digitale Gesundheitsanwendung; GOP: Gebührenordnungsposition; GVK: Gesetzliche Krankenversicherung; KVT-I: Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

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



Die Angaben in Tabelle 3-20 zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie der Preis des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Lauer-Taxe online (<https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>) mit dem Stand vom 15. Januar 2024 entnommen.

Die Kosten für Best-Supportive-Care wurden dem EBM-Katalog (Version 2024/Q1) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) bzw. dem DiGA-Verzeichnis (Stand: 15. Januar 2024) entnommen.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Daridorexant***

Die angegebenen Kosten für Daridorexant wurden unter Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 2,00 € und Herstellerrabatt von 7% nach § 130a Abs. 1b SGB V) und auf Grundlage der wirtschaftlichsten Packungsgröße berechnet. Die Berechnung kann dem von Idorsia erstellten Dokument zur Herleitung der Kosten entnommen werden (18).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Best-Supportive-Care***

Die angegebenen Kosten für eine konventionelle KVT-I als Einzel- oder Gruppentherapie sowie für die probatorische Sitzung (GOP 35150) wurden anhand der Angaben im EBM-Katalog (Version 2024/Q1) unter Annahme einer Therapiedauer von 6-18 Sitzungen (KVT-I inklusive zwei probatorische Sitzungen) berechnet. Für die Berechnung wurden neben der Ziffer für die Einzeltherapie (GOP 35421) auch zwei Ziffern für die Gruppentherapie (GOP 35543 [drei Teilnehmende] und GOP 35549 [neun Teilnehmende]) herangezogen, da die Kosten hier in Abhängigkeit zur Gruppengröße variieren. Die Preise für die DiGA HelloBetter Schlafen und somnio wurden dem DiGA-Verzeichnis des BfArM entnommen (14, 15).

#### ***Konventionelle KVT-I (Einzeltherapie und Gruppentherapie)***

Die konventionelle KVT-I ist eine Psychotherapie, von der Betroffene mit Insomnie profitieren können. Es existieren verschiedene Manuale, die zwischen 4 und 16 Sitzungen vorsehen. Vor Beginn einer KVT-I, die als Richtlinientherapie zählt, sind gemäß Psychotherapie-Richtlinie § 12 Abs. 3 zwei probatorische Sitzungen verpflichtend. Die konventionelle KVT-I findet als Einzel- oder Gruppentherapie meist wöchentlich und somit über einen Zeitraum von 4-16 Wochen statt. Eine Therapieeinheit gemäß KBV entspricht dabei 50 Minuten Einzeltherapie bzw. 100 Minuten Gruppentherapie. Auch die probatorische Sitzung wird mit je 50 Minuten veranschlagt.

Die Kosten für eine probatorische Sitzung (GOP 35150) betragen 84,61 € pro behandelte Person. Da zwei probatorische Sitzungen vor Einleitung einer Richtlinientherapie verpflichtend sind, ergeben sich daraus Kosten in Höhe von 169,22 €, die zu den Kosten für die konventionelle KVT-I addiert werden müssen

Die Kosten für eine Therapieeinheit in Einzeltherapie betragen für die GKV gemäß KBV (GOP 35421) 112,30 € pro behandelte Person. Bei 4-16 Therapieeinheiten mit zwei vorangegangenen probatorischen Sitzungen ergibt sich für die Jahrestherapiekosten eine Spanne von 618,42–1.966,02 € pro behandelte Person.

Die Kosten für eine Therapieeinheit in Gruppentherapie betragen für die GKV gemäß KBV bei einer minimalen Anzahl von drei Teilnehmenden (GOP 35543) 111,58 € und bei einer maximalen Anzahl von neun Teilnehmenden (GOP 35549) 64,80 € pro behandelte Person. Bei 4-16 Therapieeinheiten mit zwei vorangegangenen probatorischen Sitzungen ergibt sich in Abhängigkeit von der Gruppengröße für die Jahrestherapiekosten eine Spanne von 428,42–1.954,50 € pro behandelte Person.

Zusätzlich liegt die Angabe über die Jahrestherapiekosten einer Gruppentherapie in Höhe von 178,00 € aus dem Schiedsspruch der DiGA somnio vor (19). Hier ist anzumerken, dass sich diese Kosten auf lediglich 300 Minuten Psychotherapie beziehen, was in der Gruppentherapie nur drei Therapieeinheiten entspricht. Zudem geht aus dem Schiedsspruch nicht hervor, auf Basis welcher Gruppengröße die Kosten ermittelt wurden.

#### *Digitale KVT-I (somnia)*

Laut der Gebrauchsanweisung von somnio sollten Betroffene die App über mindestens acht Wochen verwenden. Außerdem wird empfohlen, täglich morgens und abends das Schlafprotokoll auszufüllen, und zwei- bis dreimal pro Woche an den insgesamt elf Trainingsmodulen zu arbeiten (16).

Eine Verordnung der somnio-App als digitale KVT-I erfolgt über 90 Tage (16) und Folgeverordnungen sind möglich. Der Preis pro Verordnung à 90 Tage beträgt für die GKV 224,99 € (14). Bei bis zu vier möglichen Folgeverordnungen ergibt sich daraus für die Jahrestherapiekosten eine Spanne von 224,99–899,96 € pro behandelte Person.

#### *Digitale KVT-I (HelloBetter Schlafen)*

Der Online-Kurs HelloBetter Schlafen besteht aus acht Kurseinheiten, die in individuellem Rhythmus bearbeitet werden können, wobei ein wöchentlicher Rhythmus in der Gebrauchsanweisung empfohlen wird. Die Bearbeitungszeit einer Einheit beträgt dabei 45-60 Minuten. Zusätzlich zum Online-Kurs können Teilnehmende eine mobile Begleitapp und ein Online-Tagebuch nutzen sowie regelmäßige Symptom-Checks durchführen (17).

Die Verordnung des HelloBetter Schlafen-Onlinekurses erfolgt über zwölf Wochen und der Preis des Herstellers liegt pro Verordnung bei 249,00 € (15). Bei bis zu vier möglichen Folgeverordnungen ergibt sich daraus für die Jahrestherapiekosten eine Spanne von 249,00-996 € pro behandelte Person. Diese DiGA ist allerdings noch nicht endgültig in das DiGA-Verzeichnis aufgenommen worden (vorläufige Aufnahme bis 17.12.2024) und wird daher nur ergänzend dargestellt.

Zusammenfassend ergibt sich für die Jahrestherapiekosten für Best-Supportive-Care eine Gesamtspanne von 224,99–1.966,02 € pro behandelte Person.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Daridorexant	Zielpopulation	Beurteilung der Zweckmäßigkeit der Weiterbehandlung mit Daridorexant		
		Gespräch, Behandlung, Beratung, Erörterung und/oder Abklärung bei Psychiater (GOP 21220), Neurologe (GOP 16220), Internist (GOP 01952, hilfsweise) oder Allgemeinmediziner (GOP 01952, hilfsweise)	1	1
		Anwendung und Auswertung von psychometrischen Testverfahren (GOP 35601)	3	3
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Best-Supportive-Care <sup>a</sup>				
Konventionelle KVT-I	Zielpopulation	Psychotherapeutische Sprechstunde (GOP 35151)	2	2
Digitale KVT-I	Zielpopulation	Zusatzpauschale Verlaufskontrolle DiGa (GOP 01471 bzw. 30780) <sup>b</sup>	1	4
<p>Zielpopulation: Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.</p> <p>a: 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 Optimierte nicht-medikamentösen Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit.</p> <p>b: Zum aktuellen Zeitpunkt sind die GOP 01471 bzw. 30780 für die DiGa somnio zutreffend. Für die DiGa HelloBetter Schlafen werden diese EBM-Ziffern hilfsweise herangezogen.</p> <p>DiGa: Digitale Gesundheitsanwendung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; KVT-I: Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Laut Fachinformation soll die Behandlungsdauer mit Daridorexant so kurz wie möglich sein und die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung innerhalb von drei Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen beurteilt werden (9). Für die Beurteilung der

Zweckmäßigkeit der Weiterbehandlung mit Daridorexant innerhalb der ersten drei Monate der Behandlung wird als zusätzlich notwendige GKV-Leistung, in Abhängigkeit von der Fachrichtung der ärztlichen Fachperson, die die Beurteilung durchführt, ein psychiatrisches Gespräch bzw. eine psychiatrische Behandlung, Beratung, Erörterung und/oder Abklärung (GOP 21220) oder ein neurologisches Gespräch bzw. eine neurologische Behandlung, Beratung, Erörterung und/oder Abklärung (GOP 16220) angesetzt. Der Fall, dass die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung durch eine fachinternistische oder allgemeinmedizinische ärztliche Fachperson erfolgt, ist zum aktuellen Stand noch nicht im EBM abgebildet. Hilfsweise wird für diesen Fall die EBM-Ziffer für einen Zuschlag zum Therapiegespräch (GOP 01952) angesetzt. Zusätzlich wird in diesem Zusammenhang als notwendige GKV-Leistung die EBM-Ziffer für die Anwendung und Auswertung von psychometrischen Testverfahren (GOP 35601), z. B. ISI, dreimal angesetzt, um folgende Einheiten zu umfassen: Ausstellung/Erklärung, Ausfüllen und Befunden. Auch eine Abrechnung der EBM-Ziffer GOP 35601 ist aktuell ärztlichen Fachpersonen aus u. a. Neurologie und Psychiatrie vorbehalten.

Gemäß Psychotherapie-Richtlinie § 11 Abs. 5 ist vor Beginn einer Richtlinien-therapie wie der konventionellen KVT-I, eine psychotherapeutische Sprechstunde (GOP 35151) mit einer Dauer von mindestens 50 Minuten (entspricht zweimal GOP 35151) verpflichtend (13).

Für die Verlaufskontrolle und die Auswertung der DiGA kann je Behandlungsfall eine Zusatzpauschale (GOP 01471 bzw. 30780) abgerechnet werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Gespräch, Behandlung, Beratung, Erörterung und/oder Abklärung bei Psychiater (GOP 21220), Neurologe (GOP 16220), Internist (GOP 01952, hilfsweise) oder Allgemeinmediziner (GOP 01952, hilfsweise)	18,38 €
Anwendung und Auswertung von psychometrischen Testverfahren (GOP 35601)	4,65 €
Psychotherapeutische Sprechstunde (GOP 35151)	56,33 €
Zusatzpauschale für die Verlaufskontrolle und die Auswertung der DiGA (GOP 0171 bzw. 30780)	7,64 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Verschreibung von Daridorexant ist gemäß Risk Management Plan durch jede approbierte ärztliche Fachperson möglich. Für die Behandlung der Chronischen Insomnie bei Erwachsenen mit Daridorexant wird laut Fachinformation (9) innerhalb der ersten drei Monate eine ärztliche Beurteilung der Zweckmäßigkeit der Weiterbehandlung empfohlen, die im Bereich der GKV aktuell nicht für alle ärztlichen Fachgruppen gesondert abrechenbar ist. In diesem Zusammenhang kann auch Testung mittels standardisierter und für diesen Zweck validierter psychometrischer Testverfahren, z. B. ISI, sinnvoll sein deren Abrechnung aktuell ebenfalls nicht jeder ärztlichen Fachperson möglich ist.

Vor Beginn einer Richtlinientherapie und somit einer konventionellen KVT-I sind gemäß Psychotherapie-Richtlinie § 11 Abs. 5 ist eine psychotherapeutische Sprechstunde mit einer Dauer von mindestens 50 Minuten verpflichtend (13).

Für die Verlaufskontrolle und die Auswertung der DiGA kann je Behandlungsfall eine Zusatzpauschale (GOP 01471 bzw. 30780) abgerechnet werden.

Die Kosten für die jeweilige GOP wurden der Version 2024/Q1 des EBM Katalogs entnommen.

*Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Daridorexant	Zielpopulation	Beurteilung der Zweckmäßigkeit der Weiterbehandlung mit Daridorexant	
		Gespräch, Behandlung, Beratung, Erörterung und/oder Abklärung bei Psychiater (GOP 21220), Neurologe (GOP 16220), Internist (GOP 01952, hilfsweise) oder Allgemeinmediziner (GOP 01952, hilfsweise)	18,38 €
		Anwendung und Auswertung von psychometrischen Testverfahren (GOP 35601, für Internist oder Allgemeinmediziner hilfsweise)	13,95 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Best-Supportive-Care <sup>a</sup>			
Konventionelle KVT-I	Zielpopulation	Psychotherapeutische Sprechstunde (GOP 35151)	112,66 €
Digitale KVT-I	Zielpopulation	Zusatzpauschale Verlaufskontrolle DiGa (GOP 01471 bzw. 30780) <sup>b</sup>	7,64-30,56 €
<p>Zielpopulation: Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.</p> <p>a: 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.</p> <p>b: Zum aktuellen Zeitpunkt sind die GOP 01471 bzw. 30780 für die DiGA somnio zutreffend. Für die DiGA HelloBetter Schlafen werden diese EBM-Ziffern hilfsweise herangezogen.</p> <p>DiGA: Digitale Gesundheitsanwendung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; KVT-I: Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Daridorexant	Zielpopulation	91,13–1.108,75 €	32,33 € <sup>a</sup>	Nicht zutreffend	91,13–1.141,08 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Best-Supportive-Care <sup>b</sup>	Zielpopulation	224,99–1.966,02 €	teilweise zutreffend s.u.	Nicht zutreffend	232,63–2.078,68 €
Konventionelle KVT-I	Zielpopulation	428,42–1.966,02 €	112,66 €	Nicht zutreffend	541,08–2.078,68 €
Digitale KVT-I	Zielpopulation	224,99–1.026,56 €	7,64-30,56 € <sup>c</sup>	Nicht zutreffend	232,63–1.026,56 €
<p>Zielpopulation: Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.</p> <p>a: Beurteilung der Zweckmäßigkeit der Weiterbehandlung mit Daridorexant.</p> <p>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 Optimalen nicht-medikamentösen Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit.</p> <p>c: Zum aktuellen Zeitpunkt sind die GOP 01471 bzw. 30780 für die DiGA somnio zutreffend. Für die DiGA HelloBetter Schlafen werden diese EBM-Ziffern hilfsweise herangezogen.</p> <p>DiGA: Digitale Gesundheitsanwendung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KVT-I: Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie</p>					



### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Daridorexant ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Dies entspricht dem klinischen Bild einer Chronischen Insomnie.

Wie in Abschnitt 3.2.2 dargestellt gibt es für die Therapie einer Chronischen Insomnie bisher regelhaft keine medikamentösen Behandlungsoptionen (Hypnotika bzw. Schlafmittel). Benzodiazepine und Z-Substanzen sind wegen ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils und vor allem aufgrund des hohen Risikos für Toleranzentwicklung und Abhängigkeit nur für eine Kurzzeitbehandlung von maximal 28 Tagen zugelassen bzw. verordnungsfähig. Somit steht mit Daridorexant erstmals ein regelhaft zur bedarfsgerechten Behandlung der Chronischen Insomnie zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung.

Die Zielpopulation für Daridorexant wurde im Abschnitt 3.2.4 auf 8.296–218.465 Betroffene geschätzt. Grundsätzlich kommen alle Patienten der GKV-Zielpopulation für eine Behandlung mit Daridorexant infrage, solange keine Kontraindikation vorliegt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass nicht alle Menschen mit Chronischer Insomnie in der Zielpopulation eine Therapie mit Daridorexant erhalten werden und der Versorgungsanteil somit geringer ist. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass es sich bei den DORA um eine neue Wirkstoffklasse handelt und es aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils der herkömmlichen Hypnotika (Benzodiazepine und Z-Substanzen) ohnehin eine große Zurückhaltung in der Ärzteschaft gibt, Betroffene überhaupt medikamentös zu behandeln (20).

Darüber hinaus sind Rabattverträge mit gesetzlichen Krankenkassen zu beachten, die für bereits verfügbare Arzneimittel in der Indikation der Insomnie bestehen und den Versorgungsanteil von Daridorexant potenziell beeinflussen können. Konkrete Angaben zu den tatsächlichen Auswirkungen der Rabattverträge zu Daridorexant sind derzeit nicht möglich.

### **Kontraindikationen**

Gemäß der Fachinformation ist Daridorexant bei Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen seiner weiteren Bestandteile kontraindiziert. Gleiches gilt für Menschen mit Narkolepsie oder bei gleichzeitiger Einnahme starker CYP3A4-Inhibitoren (9).

Da gemäß Fachinformation Betroffenen während der Behandlung mit Daridorexant hinsichtlich des Konsums von Alkohol zur Vorsicht geraten werden sollte und die gleichzeitige Gabe von 50 mg Daridorexant mit Alkohol zu additiven Wirkungen auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit führte (9), werden Betroffenen, bei denen die Gefahr des Missbrauchs von Alkohol besteht, sehr wahrscheinlich nicht mit Daridorexant behandelt. Auch die Verordnungseinschränkung Nr. 32 Anlage III AM-RL weist darauf hin, dass Betroffene mit anamnestischem Missbrauch oder Abhängigkeit von Alkohol oder anderen Substanzen hinsichtlich eines möglichen Missbrauchs von Daridorexant zu überwachen sind (21). Betroffene mit einer diagnostizierten Alkoholmissbrauchsstörung waren entsprechend von der Teilnahme an den zulassungsrelevanten Studien 301 und 303 ausgeschlossen.

Der Anteil an Betroffenen, bei denen diese Kontraindikationen vorliegen, kann nicht abgeschätzt werden, sodass die Zielpopulation aufgrund von Kontraindikationen nicht eingeschränkt wird.

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

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

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

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

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus und Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Fachinformation entnommen (9). Die Kosten von Daridorexant wurden am 15. Januar 2024 über die Lauer-Taxe online (<https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>) abgefragt. Die Informationen zu den Kosten für Best-Supportive-Care stammen aus dem EBM Katalog (Version 2024/Q1) sowie dem DiGA-Verzeichnis des BfArM (14, 15).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016. 2017.
2. Bundesärztekammer, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Leitfaden „Schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit von Medikamenten“. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. Stand: 12. Mai 2023. 2023.
4. Penzel T, Peter JH, Peter H, Becker HF, Fietze I, Fischer J, et al. Themenheft 27 "Schlafstörungen". 2005. S. 49.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. Am-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-281. 2021.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Daridorexant (D-891). 2023.
7. Riemann D, Espie CA, Altena E, Arnardottir ES, Baglioni C, Bassetti CLA, et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. J Sleep Res. 2023.
8. GKV-Spitzenverband. Bericht des GKV-Spitzenverbandes über die Inanspruchnahme und Entwicklung der Versorgung mit Digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGA-Bericht) gemäß § 33a Absatz 6 SGB V. 2023. Verfügbar unter: <https://www.gkv->

- [spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/telematik/digitales/2023\\_DiGA\\_Bericht\\_GKV-Spitzenverband.pdf](https://www.spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/telematik/digitales/2023_DiGA_Bericht_GKV-Spitzenverband.pdf). [Zugriff am: 26.02.2024]
9. Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Fachinformation QUVIVIQ (Daridorexant) 25 mg/50 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2023. 2023.
  10. Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH. Behandlungsdauer Daridorexant. Data on File. 2024.
  11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie - Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf / Schlafstörungen - Insomnie bei Erwachsenen. 2021.
  12. Spiegelhalter K, Acker J, Baumeister H, Büttner-Teleaga A, Danker-Hopfe H, Ebert DD, et al. Digitale Behandlungsangebote für Insomnie–eine Übersichtsarbeit. *Somnologie*. 2020;24(2):106-14.
  13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie (Psychotherapie-Richtlinie). 2021.
  14. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). DiGA-Verzeichnis - somnio 2023. Verfügbar unter: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/508>. [Zugriff am: 18.01.2024]
  15. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). DiGA-Verzeichnis - HelloBetter Schlafen. 2023. Verfügbar unter: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/01772>. [Zugriff am: 22.01.2024]
  16. mementor DE GmbH. somnio Gebrauchsanweisung. Stand der Information: 16.08.2023. 2023. Verfügbar unter: [https://somn.io/wp-content/uploads/Gebrauchsanweisung\\_somnio.pdf](https://somn.io/wp-content/uploads/Gebrauchsanweisung_somnio.pdf). [Zugriff am: 18.01.2024]
  17. HelloBetter. Information zum Online-Programm „HelloBetter Schlafen“. Stand der Information: 27.07.2023. 2023. Verfügbar unter: [https://helloworldbetter.de/wp-content/uploads/2022/03/IfU\\_de>HelloBetter Schlafen.pdf](https://helloworldbetter.de/wp-content/uploads/2022/03/IfU_de>HelloBetter Schlafen.pdf). [Zugriff am: 22.01.2024]
  18. Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH. Jahrestherapiekosten. 2024.
  19. Gemeinsame Schiedsstelle nach § 134 Absatz 3 SGB V. Schiedsspruch -1 D 29-21-(somnio). 2021.
  20. Heidebreder A, Kunz D, Young P, Benes H, Chalet F-X, Vaillant C, et al. Insomnie in Deutschland – massive Unterversorgung? Insomnia in Germany—massively inadequate care?: Ergebnisse einer prospektiv geplanten Subgruppenanalyse der National Health and Wellness Survey (NHWS) Results of a prospectively planned subgroup analysis of the National Health and Wellness Survey (NHWS). *Somnologie*. 2024.
  21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. Stand: 11. November 2023. 2023.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

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

Die folgenden Informationen sind der Fachinformation und European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation von Daridorexant (QUVIVIQ®) entnommen (1, 2). 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Die maximale Tagesdosis beträgt 50 mg.

Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung sollte innerhalb von 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.

### *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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Daridorexant nicht untersucht und eine Einnahme wird für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (einschließlich schwerer Nierenfunktionsstörung) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### *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 (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

### *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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

**Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Narkolepsie.
- Gleichzeitige Einnahme starker CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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

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

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

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

Bei der Anwendung von Daridorexant kann eine Schlafparalyse, d. h. eine bis zu 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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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

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

#### ***Verschlechterung einer Depression und Suizidgedanken***

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

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

#### ***Patienten mit psychiatrischen Begleiterkrankungen***

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

#### ***Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion***

Daridorexant führte weder bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer obstruktiver Schlafapnoe (OSA) noch bei Patienten mit mittelschwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zu einer Erhöhung der Häufigkeit von Apnoe-/Hypopnoe-Ereignissen und führte auch nicht zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung. Daridorexant wurde bei Patienten mit schwerer OSA (Apnoe-Hypopnoe-Index  $\geq 30$  Ereignisse pro Stunde) oder schwerer COPD (FEV<sub>1</sub> < 40% des Solls) nicht untersucht.

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

#### ***Missbrauchspotenzial und Abhängigkeit***

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

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



### ***Leberfunktionsstörung***

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

### ***Sonstige Bestandteile***

#### *Natrium*

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

### **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 (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

## **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.

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 (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). 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.

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

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

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt B und Punkt C) der EPAR-Produktinformation entnommen (1).

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

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

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

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

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

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

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt D) der EPAR-Produktinformation entnommen (1).

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

### *Risikomanagement-Plan (RMP)*

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-

Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

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

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

Eine Zusammenfassung des RMP für QUVIVIQ ist in Tabelle 3-25 dargestellt. Der RMP beschreibt wichtige Risiken von QUVIVIQ, wie diese Risiken minimiert werden können und wie weitere Informationen über die Risiken von QUVIVIQ und Unsicherheiten (fehlende Informationen) eingeholt werden können (3, 4).

Tabelle 3-25: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP

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

## II.B Zusammenfassung der wichtigen Risiken

Wichtiges mögliches Risiko: Missbrauchspotenzial	
Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	Es hat sich gezeigt, dass das Risiko des Missbrauchs von Hypnotika bei Menschen mit primärer/nicht-

	<p>organischer Insomnie nicht bedeutsam ist [Mendelson 2004]<sup>2</sup>.</p> <p>Das Missbrauchspotenzial für die beiden dualen Orexin-Rezeptor-Antagonisten (DORA), die in anderen Regionen der Welt vermarktet werden, wurde in speziellen Studien zur Untersuchung des Missbrauchspotenzials am Menschen erhoben.</p> <p>Das Missbrauchspotenzial von Daridorexant wurde anhand präklinischer Modelle, bei Freizeit Konsumenten von Beruhigungsmitteln (engl. Recreational Sedative Drug Users) und bei Personen mit Schlafstörungen (Insomnie) untersucht.</p> <p>Daridorexant zeigte bei Ratten keine Anzeichen, die auf ein Missbrauchspotenzial oder eine körperliche Abhängigkeit hinweisen.</p> <p>In einer klinisch-pharmakologischen Studie zur Bewertung der „Vorliebe/Beliebtheit“-Eigenschaften von Daridorexant wurde das Missbrauchspotenzial von Einzeldosen von Daridorexant (empfohlene therapeutische Dosis von 50 mg, sowie suprathérapeutische Dosen von 100 und 150 mg) bei 72 gesunden Menschen ohne Insomnie mit gelegentlichem Drogenkonsum im Vergleich zu suprathérapeutischen Dosen von Suvorexant (150 mg) und Zolpidem (30 mg) untersucht. Der primäre Endpunkt war die maximal mögliche Wirkung (<math>E_{max}</math>) auf der zweiseitigen visuellen Analogskala (VAS; 0-100) zur Beurteilung der „Vorliebe/Beliebtheit“-Eigenschaften.</p> <p>Daridorexant zeigte einen dosisabhängigen maximalen Effekt wie mittels der VAS-Skala zu den „Vorliebe/Beliebtheit“-Eigenschaften erhoben, der höher war als der bei Placebo. Bei der therapeutischen Dosis von 50 mg war der Effekt bei Daridorexant geringer als für die beiden Kontrollmedikamente, die mit den suprathérapeutischen Dosen von 150 mg für Suvorexant und 30 mg für Zolpidem eingesetzt wurden. Für die suprathérapeutischen Dosen von 100 und 150 mg war der Effekt bei Daridorexant mit denen der Kontrollarzneimittel vergleichbar. Solche dosisabhängigen Muster wurden auch für die meisten sekundären pharmakodynamischen (PD) Endpunkte beobachtet, was auf ein geringeres Missbrauchspotenzial von Daridorexant in der 50 mg Dosis im Vergleich zu suprathérapeutischen Dosen von Zolpidem und Suvorexant hinweist.</p> <p>Die behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAE), die auf eine mögliche Euphorie hindeuten, wie eine euphorische Stimmung und</p>
--	---

<b>Wichtiges mögliches Risiko: Missbrauchspotenzial</b>	
	<p>Missemphindungen, traten bei der therapeutischen sowie suprathérapeutischen Dosis von Daridorexant im Vergleich zu Suvorexant und Zolpidem seltener auf. Darüber hinaus zeigten sich unter Daridorexant weniger Wahrnehmungsveränderungen und eine geringere Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen im Vergleich zu Zolpidem (bei allen Daridorexant-Dosierungen) und Suvorexant (nur bei der 50 mg Dosierung von Daridorexant).</p> <p>Die Übertragbarkeit und Relevanz dieser Daten von gesunden Menschen mit gelegentlichem Drogenkonsum ohne Insomnie auf die Allgemeinbevölkerung sowie auf Patienten mit Chronischer Insomnie muss anhand von Daten nach Inverkehrbringung weiter untersucht werden.</p> <p>In den Studien 301, 302 und 303 wurden mittels einer breit angelegten MedDRA-basierten Abfrage keine Ereignisse gefunden, die auf ein Missbrauchspotenzial hindeuten, einschließlich unerwünschter Ereignisse (UE) der Euphorie. Die Art weiterer im Rahmen der Phase-3-Studien berichteten unerwünschten Ereignisse zeigte keinerlei Evidenz oder Muster, die auf ein mögliches Missbrauchspotenzial hindeuten, und es gab keine Evidenz für Entzugserscheinungen.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	Personen mit anamnestischem Medikamentenmissbrauch (insbesondere Sedativa) und solche, die Daridorexant in Kombination mit Alkohol oder anderen missbräuchlich verwendeten Substanzen einnehmen könnten
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fachinformation Abschnitt 4.4</li> <li>- Fachinformation Abschnitt 4.2</li> <li>- Gebrauchsinformation Abschnitt 2</li> <li>- eingeschränkte Packungsgrößen</li> <li>- verschreibungspflichtiges Arzneimittel</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.</p>

<sup>2</sup> Mendelson WB, Roth T, Cassella J, Roehrs T, Walsh JK, Woods JH, et al. The treatment of chronic insomnia: drug indications, chronic use and abuse liability. Summary of a 2001 New Clinical Drug Evaluation Unit meeting symposium. Sleep Med Rev. 2004;8(1):7–17.



<b>Wichtiges potenzielles Risiko: Suizidalität bei Hochrisikopatienten (mit Depressionen oder anderen psychiatrischen Störungen in der Anamnese)</b>	
Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	<p>In klinischen Studien mit Daridorexant bei Patienten mit Schlafstörung (Insomnie) wurden die Risiken von Depressionen und Suizidgedanken und Verhaltensrisiken bewertet anhand von Berichten über Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Depressionen und Suizid / Selbstverletzung sowie über jegliche Veränderung wie mittels der Columbia-Suicide Severity Rating Scale® (C-SSRS®) erhoben. Berichtete Ereignisse mit Bezug zu Suizid / Selbstverletzung wurden zusätzlich von einem Unabhängigen Gremium zur Sicherheit (Independent Safety Board, ISB) beurteilt.</p> <p>Gemäß den Bewertungen mittels C-SSRS®-Score gab es während der doppelblinden Behandlungsphase der Daridorexant-Studien keine Studienteilnehmer*innen mit Suizidgedanken, suizidalem Verhalten und/oder selbstverletzendem Verhalten ohne Suizidabsicht.</p> <p>Vereinzelte Fälle von Selbstmordgedanken wurden bei Studienteilnehmer*innen mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Anamnese (Depression, paranoide Schizophrenie) und/oder akut aggravierenden Umständen (familiärer/finanzieller Stress, Konsum illegaler Drogen) berichtet, diese waren über die Behandlungsgruppen einschließlich Placebo gleichmäßig verteilt. Ein kausaler Zusammenhang mit dem Studienmedikament konnte aufgrund erheblicher Störfaktoren in allen Fällen nicht gesichert werden.</p> <p>Darüber hinaus gab es keine Evidenz für irgendeine Verschlechterung einer Depression bei Studienteilnehmer*innen mit anamnestischer oder kontinuierlich begleitender Depression zu Studienbeginn.</p> <p>Eine Verschlechterung einer Depression und von Suizidgedanken wurden im Rahmen von klinischen Studien bei den beiden international bereits verfügbaren DORA (Suvorexant und Lemborexant) beobachtet.</p>

<b>Wichtiges potenzielles Risiko: Suizidalität bei Hochrisikopatienten (mit Depressionen oder anderen psychiatrischen Störungen in der Anamnese)</b>	
	Suizidalität bei Hochrisikopatienten (mit Depressionen oder anderen psychiatrischen Störungen in der Anamnese) wird vorsichtshalber als wichtiges potenzielles Risiko für Daridorexant betrachtet, weil es Evidenz dafür gibt, dass Schlafstörungen (Insomnie) an sich, sowie die Einnahme anderer hypnotisierender Substanzen ein erhöhtes Risiko für Suizidalität darstellen.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Personen mit Depression in der Anamnese oder anamnestisch anderen psychischen Störungen, die mit dem Risiko von Selbstmordgedanken / Suizidalität verbunden sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: - Fachinformation Abschnitt 4.4 - Fachinformation Abschnitt 4.2 - Gebrauchsinformation Abschnitt 2 - verschreibungspflichtiges Arzneimittel  Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.

<b>Fehlende Information: Anwendung während der Schwangerschaft</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: - Fachinformation Abschnitt 4.6 und 5.3 - Gebrauchsinformation Abschnitt 2 - verschreibungspflichtiges Arzneimittel  Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Zusätzliche Maßnahmen im Bereich der Pharmakovigilanz: QUVIVIQ Register für Schwangere Abschnitt II. (Punkt C) dieser Zusammenfassung enthält eine Übersicht des Entwicklungsplans nach Zulassung.

<b>Fehlende Information: Anwendung bei Stillenden</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: - SmPC / Fachinformation Abschnitt 4.6 - Produktinformationsblatt (PIL) Abschnitt 2 - Ärztlich verschreibungspflichtiges Arzneimittel  Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.

<b>Fehlende Information: Anwendung bei Patient*innen über 75 Jahre</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: - Fachinformation Abschnitt 4.6 - Fachinformation Abschnitt 4.2 - Gebrauchsinformation Abschnitt 2 - verschreibungspflichtiges Arzneimittel  Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.

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

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

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

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

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

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

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Für die in diesem Abschnitt dargestellten Informationen wurden die Fachinformation und EPAR-Produktinformation (1, 2) sowie die Zusammenfassung des EU-RMP (4) und die übersetzte Zusammenfassung des EU-RMP (3) herangezogen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency (EMA). QUVIVIQ (Daridorexant): EPAR - Product information. Stand der Information: Juni 2023. 2023.
2. Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Fachinformation QUVIVIQ (Daridorexant) 25 mg/50 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2023. 2023.
3. Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH. Zusammenfassung des Risikomanagementplans für QUVIVIQ (Daridorexant) (wie seitens Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH am 15. Juli 2022 übersetzt). 2022.
4. European Medicines Agency (EMA). Summary of risk management plan for QUVIVIQ (daridorexant). 2022. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/quviviq-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/quviviq-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf). [Zugriff am: 22.01.2024]

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Gespräch, Behandlung, Beratung, Erörterung und/oder Abklärung	Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung sollte innerhalb von drei Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen beurteilt werden. (S. 1, Abschnitt 4.2)	Ja
2	Anwendung und Auswertung von psychometrischen Testverfahren	Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung sollte innerhalb von drei Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen beurteilt werden. (S. 1, Abschnitt 4.2)	Ja

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der Fachinformation für Daridorexant (QUVIVQ®) ist Juni 2023 (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-26 bei.*

Laut Fachinformation soll die Behandlungsdauer mit Daridorexant so kurz wie möglich sein und die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung innerhalb von drei Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen beurteilt werden (1). Dies steht im Einklang mit der Änderung der Nr. 32 Anlage III AM-RL (Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung) hinsichtlich der Verordnungsfähigkeit von Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel). Mit dem Beschluss des G-BA vom 17. August 2023 wurde die allgemeine Verordnungseinschränkung von Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa neu strukturiert und Daridorexant explizit von der Versorgungseinschränkung ausgenommen (2):

„32. Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) zur Behandlung von Schlafstörungen,

[...]

b) ausgenommen

[...]

- Daridorexant für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung ist innerhalb der ersten 3 Monate und anschließend in regelmäßigen Abständen zu beurteilen. Darüber hinaus sind Patientinnen und Patienten mit anamnestischem Missbrauch oder Abhängigkeit von Alkohol oder anderen Substanzen sorgfältig hinsichtlich eines möglichen Missbrauchs von Daridorexant zu überwachen.“

Wie bereits in Abschnitt 3.3.4 beschrieben, sind für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung mit Daridorexant innerhalb der ersten drei Monate der Behandlung zusätzlich notwendige GKV-Leistungen erforderlich. Nach derzeitigem Stand ist diese Leistung im EBM nur für psychiatrische und neurologische ärztliche Fachpersonen abgebildet, diese können die GOP „Gespräch, Beratung, Erörterung, Abklärung (Einzelbehandlung)“ (EBM-Ziffern 21220 bzw. 16220) ansetzen. Im Gegensatz dazu ist der Fall, dass die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung durch eine internistische oder allgemeinmedizinische bzw. hausärztliche, aber auch durch eine (nicht-psychiatrisch, nicht-neurologische, nicht-internistische) fachschlafmedizinische ärztliche Fachperson erfolgt, noch

nicht im EBM abgebildet. Hilfsweise wird in Abschnitt 3.3 für diesen Fall die EBM-Ziffer für einen Zuschlag zum Therapiegespräch (GOP 01952) angesetzt.

Zusätzlich wird für die Durchführung eines psychometrischen Testverfahrens, z. B. ISI, im Rahmen der Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung mit Daridorexant als notwendige GKV-Leistung die EBM-Ziffer für „Testverfahren, psychometrische“ (GOP 35601) angesetzt. Auch eine Abrechnung dieser EBM-Ziffer ist aktuell ärztlichen Fachpersonen aus u. a. Neurologie und Psychiatrie vorbehalten. Entsprechend ist auch diese Leistung, sofern sie durch eine internistische oder allgemeinmedizinische bzw. hausärztliche, aber auch durch eine (nicht-psychiatrisch, nicht-neurologische, nicht-internistische) fachschlafmedizinische ärztliche Fachperson erfolgt, noch nicht im EBM abgebildet.

Somit ist nach Daridorexant-spezifischer Anpassung der Nr. 32 Anlage III AM-RL zukünftig eine entsprechende Anpassung des Abschnitts 3.2 des EBM erforderlich, damit die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung mit Daridorexant innerhalb der ersten drei Monate der Behandlung mittels standardisierter und für diesen Zweck validierter psychometrischer Testverfahren, z. B. ISI, durch internistische oder allgemeinmedizinische bzw. hausärztliche, aber auch durch (nicht-psychiatrische, nicht-neurologische, nicht-internistische) fachschlafmedizinische ärztliche Fachpersonen ebenfalls im EBM dargestellt ist.

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

Es wurde die Version 2024/Q1 des EBM Katalogs verwendet.

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

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

Die Arbeits- und Prozessschritte bei der Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung mit Daridorexant mittels standardisierter und für diesen Zweck validierter psychometrischer Testverfahren, z. B. ISI, durch internistische oder allgemeinmedizinische bzw. hausärztliche, aber auch durch eine (nicht-psychiatrisch, nicht-neurologische, nicht-internistische) fachschlafmedizinische ärztliche Fachpersonen unterscheiden sich nicht von jenen der EBM-Ziffern 21220 und 16220 („Gespräch, Beratung, Erörterung, Abklärung

[Einzelbehandlung]“) bzw. 35601 („Testverfahren, psychometrische“) für psychiatrische bzw. neurologische ärztliche Fachpersonen.

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Fachinformation QUVIVIQ (Daridorexant) 25 mg/50 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2023. 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 32 (Daridorexant). 2023.



**Anhang 3-A: Wirksamkeit von Daridorexant in den Studien 301 und 303**

Tabelle 3-27: Wirksamkeit von Daridorexant in der Studie 301

		<b>50 mg</b> N = 310	<b>25 mg</b> N = 310	<b>Placebo</b> N = 310
<b>WASO (Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn, Min.): Durchschlafen, objektiv beurteilt mittels PSG</b>				
Baseline	Mittelwert (SD)	95 (38)	98 (39)	103 (41)
Monat 1	Mittelwert (SD)	65 (35)	77 (42)	92 (42)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	-29 [-33, -25]	-18 [-22, -15]	-6 [-10, -2]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	-23 [-28, -18]	-12 [-17, -7]	
Monat 3	Mittelwert (SD)	65 (39)	73 (40)	87 (43)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	-29 [-33, -25]	-23 [-27, -19]	-11 [-15, -7]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	-18 [-24, -13]	-12 [-17, -6]	
<b>LPS (Einschlaflatenz, Min.): Einschlafen, objektiv beurteilt mittels PSG</b>				
Baseline	Mittelwert (SD)	64 (37)	67 (39)	67 (40)
Monat 1	Mittelwert (SD)	34 (27)	38 (32)	46 (36)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	-31 [-35, -28]	-28 [-32, -25]	-20 [-23, -17]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	-11 [-16, -7]	-8 [-13, -4]	
Monat 3	Mittelwert (SD)	30 (23)	36 (34)	43 (34)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	-35 [-38, -31]	-31 [-34, -27]	-23 [-26, -20]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	-12 [-16, -7]	-8 [-12, -3]	
<b>sTST (empfundene Gesamtschlafdauer, Min.): vom Patienten berichtet</b>				
Baseline	Mittelwert (SD)	313 (58)	310 (60)	316 (53)
Monat 1	Mittelwert (SD)	358 (74)	345 (66)	338 (65)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	44 [38, 49]	34 [29, 40]	22 [16, 27]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	22 [14, 30]	13 [5, 20]	
Monat 3	Mittelwert (SD)	372 (79)	358 (72)	354 (73)

		<b>50 mg</b> N = 310	<b>25 mg</b> N = 310	<b>Placebo</b> N = 310
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	58 [51, 64]	48 [41, 54]	38 [31, 44]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	20 [11, 29]	10 [1, 19]	
<b>IDSIQ Schläfrigkeits-Symptomskala (Tagesaktivität): vom Patienten berichtet</b>				
Baseline	Mittelwert (SD)	22,5 (7,2)	22,1 (6,9)	22,3 (6,9)
Monat 1	Mittelwert (SD)	18,6 (7,8)	19,4 (7,1)	20,3 (6,9)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	-3,8 [-4,3, -3,2]	-2,8 [-3,3, -2,2]	-2,0 [-2,6, -1,5]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	-1,8 [-2,5, -1,0]	-0,8 [-1,5, 0,0]	
Monat 3	Mittelwert (SD)	16,5 (8,1)	17,3 (7,6)	18,5 (7,8)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	-5,7 [-6,4, -5,0]	-4,8 [-5,5, -4,1]	-3,8 [-4,5, -3,1]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	-1,9 [-2,9, -0,9]	-1,0 [-2,0, 0,0]	
KI: Konfidenzintervall; IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnie; LPS: Einschlaf latenz; LSM: Mittelwert gemäß Methode der kleinsten Quadrate (Least Squares Mean); PSG: Polysomnographie; SD: Standardabweichung; sTST: empfundene Gesamtschlafdauer; WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn Quelle: (79) in Referenzliste Abschnitt 3.2.7				

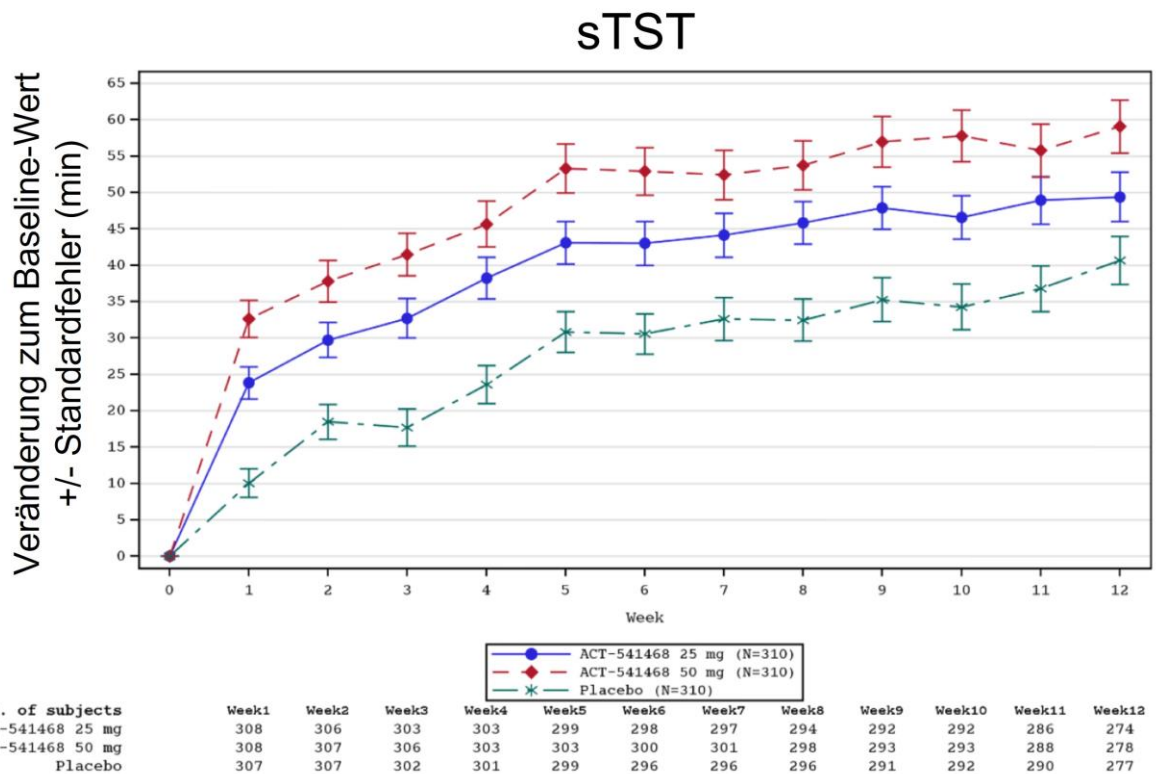


Abbildung 3-8: Veränderung gegenüber Baseline für den sekundären Endpunkt sTST unter Daridorexant 50 mg und Best-Supportive-Care, operationalisiert als Placebo, in der Studie 301

sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer

Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf (78) in Referenzliste Abschnitt 3.2.7

## IDSIQ-Symptomskala Tagesschläfrigkeit

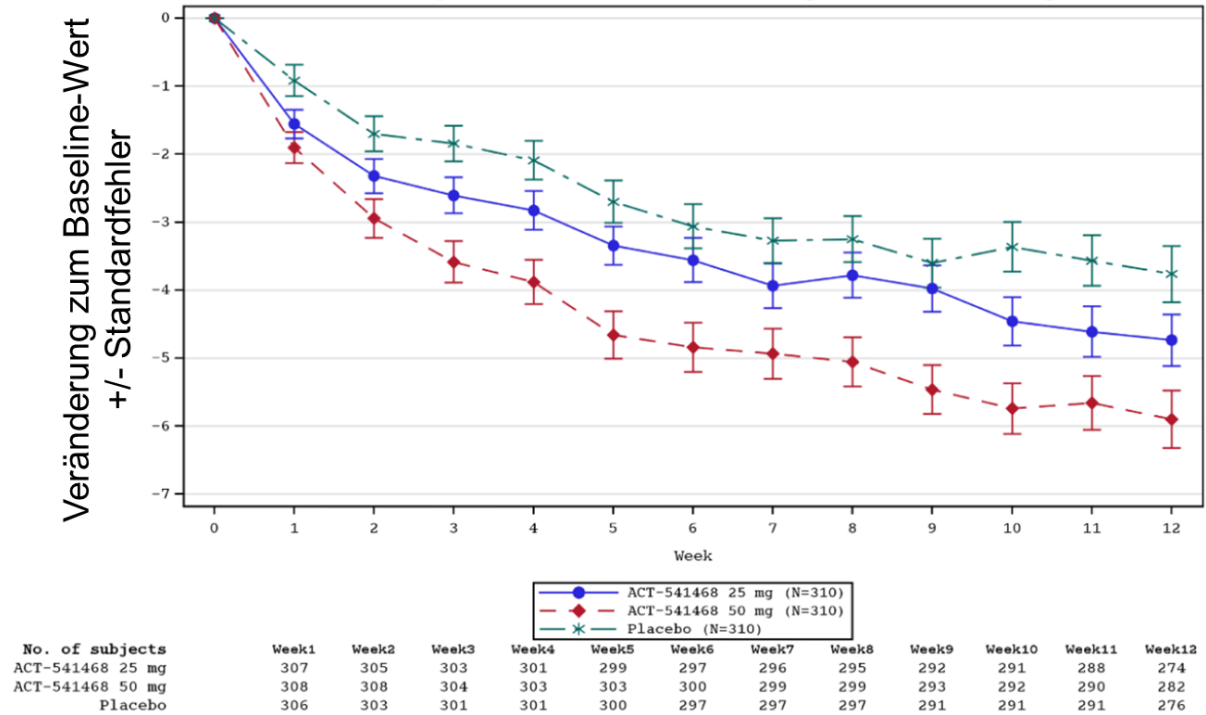


Abbildung 3-9: Veränderung gegenüber Baseline für den sekundären Endpunkt IDSIQ-Symptomskala Tagesschläfrigkeit unter Daridorexant 50 mg und Best-Supportive-Care, operationalisiert als Placebo, in der Studie 301

IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnie

Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf (78) in Referenzliste Abschnitt 3.2.7

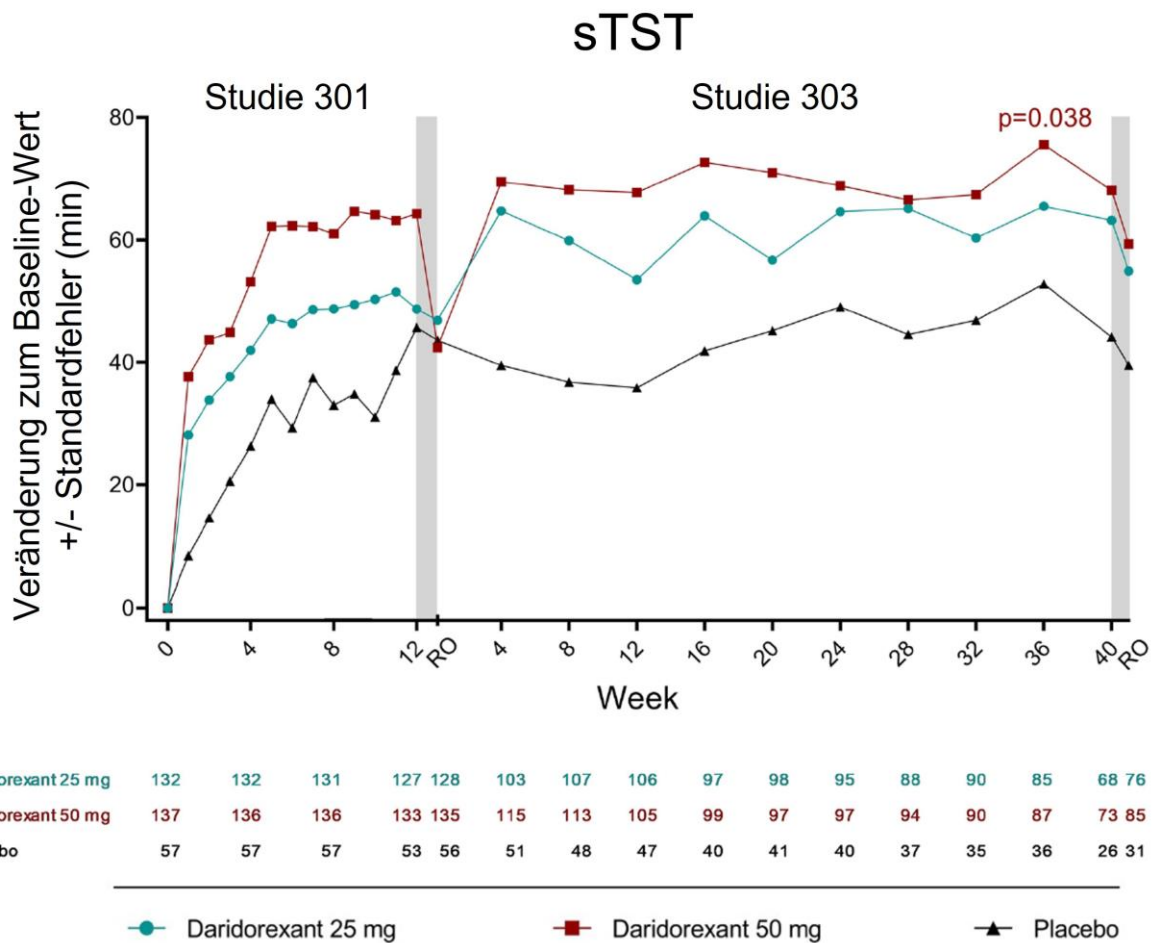
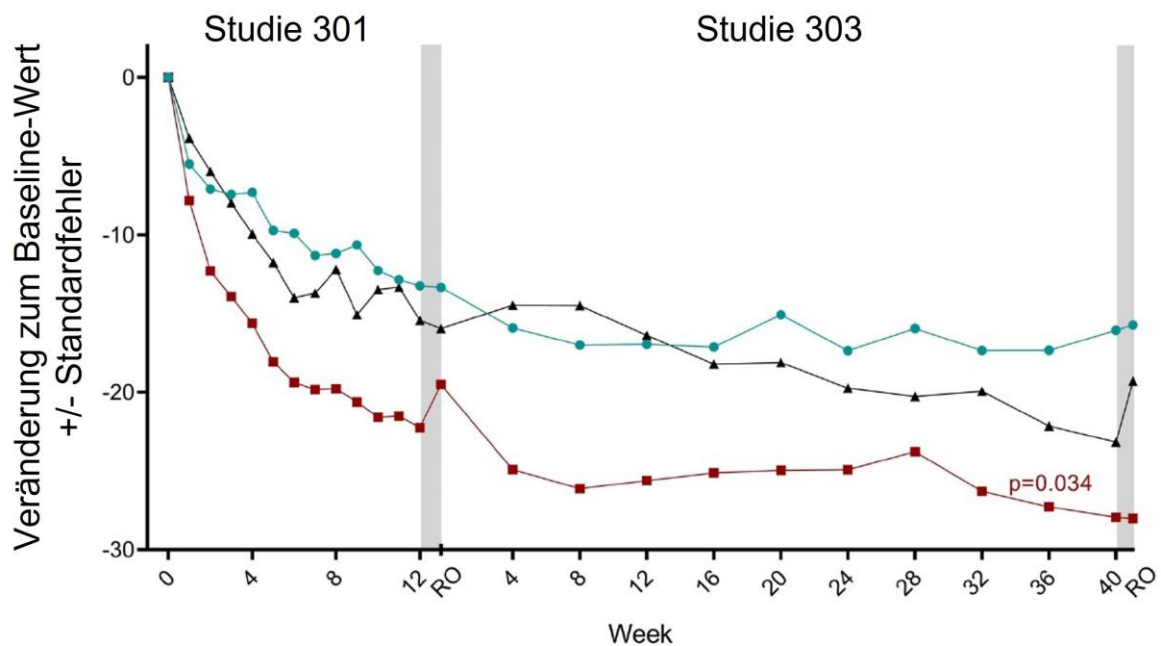


Abbildung 3-10: Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt sTST unter Daridorexant 50 mg und Best-Supportive-Care, operationalisiert als Placebo, in der Studie 301 und der Langzeit-Fortsetzungsstudie 303

RO: Auswaschphase; sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer

Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf (72) in Referenzliste Abschnitt 3.2.7

## IDSIQ-Gesamtwert



Daridorexant 25 mg	132	132	132	128	128	105	106	106	98	98	96	90	89	85	70	74
Daridorexant 50 mg	137	136	136	134	132	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73	84
Placebo	57	57	57	53	56	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26	32

● Daridorexant 25 mg      ■ Daridorexant 50 mg      ▲ Placebo

Abbildung 3-11: Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt IDSIQ-Gesamtwert unter Daridorexant 50 mg und Best-Supportive-Care, operationalisiert als Placebo, in der Studie 301 und der Langzeit-Fortsetzungsstudie 303

IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnie; RO: Auswaschphase

Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf (72) in Referenzliste Abschnitt 3.2.7