

Daridorexant (Insomnie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-24

Version: 1.0

Stand: 27.05.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1790

DOI: 10.60584/A24-24

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Daridorexant (Insomnie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.03.2024

Interne Projektnummer

A24-24

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-24>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daridorexant (Insomnie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-24>.

Schlagwörter

Daridorexant, Ein- und Durchschlafstörungen, Nutzenbewertung, NCT03545191, NCT03679884

Keywords

Daridorexant, Sleep Initiation and Maintenance Disorders, Benefit Assessment, NCT03545191, NCT03679884

Medizinisch-fachliche Beratung

- Michael Freitag, Universität Oldenburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und der Chronische Schlafstörungen Selbsthilfe für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie die Chronische Schlafstörungen Selbsthilfe waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Erika Baumbach
- Benjamin Becker
- Tatjana Hermanns
- Petra Kohlepp
- Mandy Kromp
- Katrin Nink
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daridorexant gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.03.2024 übermittelt.

Der Wirkstoff Daridorexant wurde in der vorliegenden Indikation aufgrund der damaligen Verordnungseinschränkung gemäß Arzneimittel-Richtlinie Anlage III vom 08.11.2022 [1] auf eine Behandlungsdauer von maximal 4 Wochen bereits für die Anwendung von bis zu 4 Wochen bewertet [2,3]. Durch die Anpassung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III vom 11.11.2023 wurde die Erstattungsfähigkeit von Daridorexant von einer maximal 4-wöchigen auf eine dauerhafte Therapie erweitert [4]. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet ohne Einschränkung der Behandlungsdauer.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [5]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Freitag, Michael	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.13
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 3.1 Vom pU vorgelegte Daten	I.15
I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten.....	I.18
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.23
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.24
I 6 Literatur.....	I.25
I Anhang A Suchstrategien.....	I.27
I Anhang B Studien- und Interventionscharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien 301 und 303.....	I.28
I Anhang C Studiendesign der Studie 301.....	I.32
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.33

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daridorexant	I.7
Tabelle 3: Daridorexant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.12
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daridorexant	I.13
Tabelle 5: Daridorexant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.24
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien 301 und 303 – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Placebo	I.28
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen in den Studien 301 und 303 – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Placebo	I.31

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Studiendesign Studie 301	I.32

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ISI	Insomnia Severity Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KVT	kognitive Verhaltenstherapie
KVT-I	kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie
PSG	Polysomnografie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daridorexant gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.03.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daridorexant im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daridorexant

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben ^{b, c}	BSC ^{d, e}
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA sind die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III zu Daridorexant zu berücksichtigen. Der G-BA weist daraufhin, dass gemäß der Arzneimittel-Richtlinie vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen ist, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nicht medikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Gemäß G-BA wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und die Patientin bzw. der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte. Es ist zu dokumentieren, ob eine KVT-I durchgeführt wurde oder nicht durchgeführt werden konnte.</p> <p>c. Der G-BA geht davon aus, dass vom angestrebten Anwendungsgebiet sowohl Erwachsene mit Begleiterkrankungen als auch ohne Begleiterkrankungen umfasst sind. Es wird vorausgesetzt, dass die zu Grunde liegenden Erkrankungen/ Begleiterkrankung(en) (z. B. Depression) optimal behandelt werden.</p> <p>d. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>e. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Schlafhygienemaßnahmen sowohl im Vergleichsarm als auch im Interventionsarm umgesetzt werden. Darüber hinaus kann im Verlauf der Langzeittherapie für die Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit kurz wirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten angezeigt sein. Für die Umsetzung in einer Studie sollte für diese Patientinnen und Patienten eine Auswahl dieser Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Eine KVT-I sollte nicht ausschließlich aus Gründen des Studieneinschlusses abgebrochen werden. Sofern indiziert soll geprüft werden, ob den Patientinnen und Patienten sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm eine KVT-I angeboten werden kann.</p> <p>BSC: Best supportiv Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KVT-I: Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU gibt an, dass er der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA folgt. Abweichend von der Festlegung des G-BA gibt der pU jedoch an, dass BSC einer optimierten nicht medikamentösen Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit entspreche.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen. Darüber hinaus wird die Bewertung anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Daridorexant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die Studien 301 und

303, in denen Daridorexant in verschiedenen Dosierungen mit Placebo verglichen wurde, und zieht diese für seine Bewertung heran.

Vom pU vorgelegte Daten

Studie 301

Die Studie 301 ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Daridorexant in den Dosierungen 25 mg und 50 mg mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Schlafstörung, die von mindestens moderater Schwere ist (Insomnia-Severity-Index[ISI]-Wert ≥ 15). Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten eine unzureichende Schlafquantität aufweisen. Patientinnen und Patienten mussten hierzu in ihrer selbstberichteten Vorgeschichte an mindestens 3 Nächten pro Woche und für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn folgende Kriterien erfüllen: Einschlafzeit ≥ 30 Minuten, Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn ≥ 30 Minuten und Gesamtschlafdauer $\leq 6,5$ Stunden. Vor Randomisierung mussten diese Kriterien in einer Placebo-behandelten Run-in-Phase im Rahmen des Screenings an mindestens 3 von 7 Nächten von der Patientin bzw. dem Patienten bestätigt werden. Darüber hinaus erfolgte in der Run-in-Phase eine weitere Verifizierung der Kriterien zur Schlafquantität (Einschlafzeit, Wachphasen und Gesamtdauer des Schlafs) mittels Polysomnografie (PSG) an 2 Nächten. Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Monats vor Studienbeginn eine kognitive Verhaltenstherapie (KVT) begonnen haben, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Studie umfasst eine maximal 1-monatige Screeningphase inklusive einer 13- bis 24-tägigen Placebo-behandelten Run-in-Phase, eine 12-wöchige doppelblinde Behandlungsphase, eine 7-tägige einfach-verblindete Placebo-behandelte Run-out-Phase sowie eine weitere 23-tägige Nachbeobachtung. Das bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten bereits ab Beginn der Run-in-Phase bis Abschluss der Run-out-Phase keine Kenntnis über die Art ihrer Studienmedikation hatten, während die randomisierte Studienphase doppelt verblindet war.

Insgesamt wurden in der Studie 301 930 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit Daridorexant (25 mg [N = 310], 50 mg [N = 310]) oder Placebo (N = 310) zugeteilt.

Die Behandlung mit Daridorexant im 50 mg-Arm, nicht jedoch im 25 mg-Arm, entspricht den Dosierungsvorgaben der Fachinformation.

Ko-Primäre Endpunkte der Studie waren die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn sowie die Einschlafzeit. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Studie 303

Die Studie 303 ist eine Extensionsstudie der Studien 301 und 302. Patientinnen und Patienten, welche die doppelblinde Behandlungsphase und die Placebo-behandelte Run-out-Phase der Studien 301 und 302 abgeschlossen haben, konnten an der Studie 303 teilnehmen. Die Studie 302 ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Daridorexant in den Dosierungen 10 mg und 25 mg mit Placebo. In der Studie 302 wurde Daridorexant nicht gemäß Fachinformation verabreicht.

Die Studie 303 umfasst eine 40-wöchige doppelblinde Behandlungsphase, eine 7-tägige einfach-verblindete Placebo-behandelte Run-out-Phase sowie eine weitere 23-tägige Nachbeobachtung.

Insgesamt wurden 804 Patientinnen und Patienten in die Studie 303 eingeschlossen. Die Studie beinhaltet 5 Arme. 3 Arme umfassen die Fortsetzung der jeweiligen Daridorexant-Arme der Studien 301 und 302 (10 mg, 25 mg und 50 mg). Patientinnen und Patienten, die in den Studien 301 und 302 Placebo erhielten wurden zu Beginn der Studie 303 neu im Verhältnis 1:1 auf Placebo oder Daridorexant in der Dosierung 25 mg randomisiert.

Primärer Endpunkt der Studie waren UEs. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität.

Vorgehen des pU

Der pU zieht für seine Bewertung zum Zusatznutzen von Daridorexant Ergebnisse der Studien 301 und 303, die Daridorexant in der Dosierung 50 mg mit Placebo vergleichen, heran. Er betrachtet für alle Endpunkte außer den UEs die Studien 301 und 303 als 1 durchgängige Studie (vom pU als „kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen“ bezeichnet). In diesen Analysen gehen neben den Daten der Patientinnen und Patienten der Studie 301 zusätzlich die Daten derjenigen Patientinnen und Patienten der Studie 303 ein, die in der Studie 301 und der Extensionsstudie 303 50 mg Daridorexant (N = 137) bzw. Placebo (N = 57) erhalten haben. Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen betrachtet der pU die Daten der Studien 301 und 303 jeweils separat. Zusätzlich zieht der pU Ergebnisse der Studie 301 für die Endpunkte, die nur in der Studie 301 erhoben wurden, für seine Bewertung heran.

Der pU geht davon aus, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC in den Placeboarmen der Studien 301 und 303 umgesetzt ist.

Bewertung der vom pU vorgelegten Daten

Die Studien 301 und 303 sind zur Bewertung des Zusatznutzen von Daridorexant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies liegt maßgeblich an der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der Patientenpopulation in den Studien, die nicht der vorliegenden Fragestellung entspricht.

Patientenpopulation der Studie 301 (und Extensionsstudie 303) entspricht nicht der Fragestellung

Gemäß Leitlinien ist bei der Behandlung von Insomnien die KVT-I die erste Behandlungsoption. Der G-BA weist entsprechend in seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf hin, dass gemäß der Arzneimittel-Richtlinie vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen ist, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nicht medikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Gemäß G-BA wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und die Patientin bzw. der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.

In der Studie 301 wurden Patientinnen und Patienten zu Screening befragt, ob sie derzeit eine KVT erhalten und zusätzlich zu Gründen einer fehlenden KVT befragt. Nur 2 Patientinnen und Patienten erhielten zu Studienbeginn in den potenziell relevanten Studienarmen (50 mg Daridorexant bzw. Placebo) eine KVT. Knapp 90 % der Patientinnen und Patienten gaben an, dass sie nicht wussten, dass eine KVT existiert bzw. dass ihnen eine KVT nie angeboten wurde (269 Patientinnen und Patienten [86,8 %] im 50 mg Daridorexant-Arm und 271 Patientinnen und Patienten [87,4 %] im Placeboarm). Weitere Gründe für eine fehlende Inanspruchnahme einer KVT waren Kosten oder fehlende Kostenerstattung (n [%]: 24 [7,7] vs. 20 [6,5]), vorheriges Therapieversagen (jeweils 7 [2,3]), kein Zugang am Wohnort / keine Therapeutin bzw. Therapeut verfügbar (5 [1,6] vs. 4 [1,3]) und andere Gründe (4 [1,3] vs. 7 [2,3]). Insgesamt entsprechen damit ca. 90 % der Patientinnen und Patienten der Studie 301 nicht der vorliegenden Fragestellung, da sie nie ein Angebot für eine KVT erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Studie 301 (und Extensionsstudie 303) nicht umgesetzt

Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie BSC festgelegt. Dabei wird BSC als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der G-BA konkretisiert die Umsetzung von BSC in seinen weiteren Hinweisen. Demnach wird davon ausgegangen, dass Schlafhygienemaßnahmen sowohl im Vergleichsarm als auch im Interventionsarm umgesetzt werden. Darüber hinaus kann im Verlauf der Langzeittherapie für die Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit kurz wirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten angezeigt sein. Für die Umsetzung in einer Studie sollte für diese Patientinnen und Patienten eine Auswahl dieser Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Zusätzlich soll eine KVT-I nicht ausschließlich aus Gründen des Studieneinschlusses abgebrochen werden. Sofern indiziert soll geprüft werden, ob den Patientinnen und Patienten sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm eine KVT-I angeboten werden kann.

In der Studie 301 wurde im Vergleichsarm Placebo eingesetzt. Laut Studienprotokoll sollte möglichst keine Veränderung an einer Begleitmedikation vorgenommen und keine neue begonnen werden. Auch eine potenzielle Kurzzeitmedikation mit kurz wirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten entsprechend des Hinweises zur zweckmäßigen Vergleichstherapie war nicht möglich. Es liegen auch keine Informationen im Studienprotokoll vor, dass Schlafhygienemaßnahmen zu Studienbeginn oder im Verlauf der Studie angewendet wurden. Lediglich 2 Patientinnen und Patienten erhielten zum Zeitpunkt des Screenings eine KVT, die gemäß Protokoll im Studienverlauf fortgeführt werden sollte. Der Start einer KVT war zu Beginn oder während der Studie jedoch nicht erlaubt, obwohl ca. 90 % der Patientinnen und Patienten noch nie ein Angebot für eine KVT erhalten haben. Insgesamt ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie 301 somit nicht umgesetzt, da die Patientinnen und Patienten mit Ausnahme von 2 Patientinnen und Patienten mit einer KVT im Vergleichsarm neben Placebo keine Maßnahmen im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten haben. Die oben genannten Restriktionen bezüglich der Begleitmedikationen in der Studie 301 wurden analog in der Extensionsstudie 303 umgesetzt.

Auswertungen der Studien 301 und 303 als eine kontinuierliche Studie nicht geeignet

Der pU stellt in seinem Dossier für die Mehrzahl der Endpunkte Analysen dar, die die Studien 301 und 303 als 1 durchgängige Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen betrachten. Alle Patientinnen und Patienten, die die doppelblinde Studienphase sowie die einfach-verblindete Placebo-Run-out-Phase der Studie 301 abgeschlossen haben, konnten an der Studie 303 teilnehmen. Von 284 Patientinnen und Patienten, die im 50 mg Daridorexant-Arm der Studie 301 die Run-out-Phase abgeschlossen haben, gingen nur 137 Patientinnen und Patienten (48,2 %) in die Extensionsstudie 303 über (bezogen auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten der Studie 301 [N = 310]: 44,2 %). Von 557 Patientinnen und Patienten, die in den jeweiligen Placeboarmen der Studie 301 (n = 278) und Studie 302 (n = 279) die Run-out-Phase abgeschlossen haben gingen nur 255 Patientinnen und Patienten (45,8 %) in die Extensionsstudie 303 über (isolierte Angaben für die Studie 301 liegen nicht vor). Gründe, warum der Großteil der Patientinnen und Patienten nicht in die Studie 303 übergegangen ist, wurden nicht erhoben. Insgesamt ist damit das Intention to treat-Prinzip in dem Maße verletzt, dass die Daten der Extensionsstudie 303 nicht herangezogen werden können und damit auch die Auswertungen des pU, die Studien 301 und 303 als eine kontinuierliche Studie zu betrachten, nicht geeignet sind. Auswertungen, die nur die Studie 301 betrachten, liegen im Dossier nur für ausgewählte Endpunkte vor. Davon unbenommen ist die Studie 301 allein mit einer Studiendauer von 12 Wochen zu kurz.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Nutzenbewertung von Daridorexant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche

Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daridorexant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Daridorexant.

Tabelle 3: Daridorexant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben ^{b, c}	BSC ^{d, e}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA sind die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III zu Daridorexant zu berücksichtigen. Der G-BA weist daraufhin, dass gemäß der Arzneimittel-Richtlinie vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen ist, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nicht medikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Gemäß G-BA wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und die Patientin bzw. der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte. Es ist zu dokumentieren, ob eine KVT-I durchgeführt wurde oder nicht durchgeführt werden konnte.</p> <p>c. Der G-BA geht davon aus, dass vom angestrebten Anwendungsgebiet sowohl Erwachsene mit Begleiterkrankungen als auch ohne Begleiterkrankungen umfasst sind. Es wird vorausgesetzt, dass die zu Grunde liegenden Erkrankungen/ Begleiterkrankung(en) (z. B. Depression) optimal behandelt werden.</p> <p>d. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>e. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Schlafhygienemaßnahmen sowohl im Vergleichsarm als auch im Interventionsarm umgesetzt werden. Darüber hinaus kann im Verlauf der Langzeittherapie für die Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit kurz wirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten angezeigt sein. Für die Umsetzung in einer Studie sollte für diese Patientinnen und Patienten eine Auswahl dieser Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Eine KVT-I sollte nicht ausschließlich aus Gründen des Studieneinschlusses abgebrochen werden. Sofern indiziert soll geprüft werden, ob den Patientinnen und Patienten sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm eine KVT-I angeboten werden kann.</p> <p>BSC: Best supportiv Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KVT-I: Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daridorexant im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daridorexant

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben ^{b, c}	BSC ^{d, e}
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA sind die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III zu Daridorexant zu berücksichtigen. Der G-BA weist daraufhin, dass gemäß der Arzneimittel-Richtlinie vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen ist, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nicht medikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Gemäß G-BA wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und die Patientin bzw. der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte. Es ist zu dokumentieren, ob eine KVT-I durchgeführt wurde oder nicht durchgeführt werden konnte.</p> <p>c. Der G-BA geht davon aus, dass vom angestrebten Anwendungsgebiet sowohl Erwachsene mit Begleiterkrankungen als auch ohne Begleiterkrankungen umfasst sind. Es wird vorausgesetzt, dass die zu Grunde liegenden Erkrankungen / Begleiterkrankung(en) (z. B. Depression) optimal behandelt werden.</p> <p>d. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>e. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Schlafhygienemaßnahmen sowohl im Vergleichsarm als auch im Interventionsarm umgesetzt werden. Darüber hinaus kann im Verlauf der Langzeittherapie für die Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit kurz wirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten angezeigt sein. Für die Umsetzung in einer Studie sollte für diese Patientinnen und Patienten eine Auswahl dieser Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Eine KVT-I sollte nicht ausschließlich aus Gründen des Studieneinschlusses abgebrochen werden. Sofern indiziert soll geprüft werden, ob den Patientinnen und Patienten sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm eine KVT-I angeboten werden kann.</p> <p>BSC: Best supportiv Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KVT-I: Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU gibt an, dass er der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA folgt. Abweichend von der Festlegung des G-BA gibt der pU jedoch an, dass BSC einer optimierten nicht medikamentösen Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit entspräche. Eine medikamentöse Kurzzeittherapie sieht der pU nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da diese bei einer chronischen Insomnie nicht angezeigt

sei und auch nicht dem Versorgungskontext entspräche. Darüber hinaus würde der Einsatz einer kognitiven Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I) oder einer medikamentösen Kurzzeittherapie zu einer Verzerrung der Studienergebnisse führen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie könne aufgrund des bestehenden Versorgungsdefizits im Bereich der Psychotherapien als Placebo operationalisiert werden.

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist nicht sachgerecht. Die zweckmäßige Vergleichstherapie inklusive der vom G-BA genannten Hinweise entsprechen den Empfehlungen in Leitlinien, nach denen bei chronischer Insomnie eine KVT-I inklusive Schlafhygienemaßnahmen als erste Behandlungsoption und eine medikamentöse Kurzzeittherapie indiziert sind [6,7].

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen. Darüber hinaus wird die Bewertung anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der keine Mindeststudiendauer definiert.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Daridorexant (Stand zum 31.01.2024)
- bibliografische Recherche zu Daridorexant (letzte Suche am 04.12.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Daridorexant (letzte Suche am 05.12.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Daridorexant (letzte Suche am 05.12.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Daridorexant (letzte Suche am 08.03.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Daridorexant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die Studien ID-078A301 (nachfolgend Studie 301 genannt) [8-11] und ID-078A303 (nachfolgend Studie 303 genannt) [12-15], in denen Daridorexant in verschiedenen Dosierungen mit Placebo verglichen wurde, und zieht diese für seine Bewertung heran.

I 3.1 Vom pU vorgelegte Daten

Nachfolgend werden zunächst die Studie 301 und die Extensionsstudie 303 sowie die vom pU vorgelegten Daten beschrieben. Im Anschluss (Abschnitt I 3.2) wird begründet, warum die Studien nicht für die Bewertung des Zusatznutzen von Daridorexant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind.

Studie 301

Die Studien- und Interventionscharakteristika der Studie 301 sind im I Anhang B (Tabelle 6 und Tabelle 7 dargestellt). Die Studie 301 ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Daridorexant in den Dosierungen 25 mg und 50 mg mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Schlafstörung, definiert nach den Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Edition (DSM-5), die von mindestens moderater Schwere ist (Insomnia-Severity-Index[ISI]-Wert ≥ 15). Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten eine unzureichende Schlafquantität aufweisen. Patientinnen und Patienten mussten hierzu in ihrer selbstberichteten Vorgeschichte an mindestens 3 Nächten pro Woche und für mindestens 3 Monate vor

Studienbeginn folgende Kriterien erfüllen: Einschlaf latenzzeit ≥ 30 Minuten, Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn ≥ 30 Minuten und Gesamtschlafdauer $\leq 6,5$ Stunden. Vor Randomisierung mussten diese Kriterien in einer Placebo-behandelten Run-in-Phase im Rahmen des Screenings an mindestens 3 von 7 Nächten von der Patientin bzw. dem Patienten bestätigt werden. Darüber hinaus erfolgte in der Run-in-Phase eine weitere Verifizierung der Kriterien zur Schlafquantität (Einschlaf latenz, Wachphasen und Gesamtdauer des Schlafs) mittels Polysomnografie (PSG) an 2 Nächten. Patientinnen und Patienten mit diagnostizierten akuten oder instabilen psychiatrischen Erkrankungen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Angststörungen, Depressionen, bipolare Störungen oder Schizophrenie, Zwangsstörungen) oder die eine pharmakologische Behandlung erforderten, waren von der Studie ausgeschlossen. Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Monats vor Studienbeginn eine kognitive Verhaltenstherapie (KVT) begonnen haben, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Studie umfasst eine maximal 1-monatige Screeningphase inklusive einer 13- bis 24-tägigen einfach-verblindeten Placebo-behandelten Run-in-Phase, eine 12-wöchige doppelblinde Behandlungsphase, eine 7-tägige einfach-verblindete Placebo-behandelte Run-out-Phase sowie eine weitere 23-tägige Nachbeobachtung (zum Studiendesign der Studie 301 siehe Abbildung 1 im I Anhang C). Das bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten bereits ab Beginn der Run-in-Phase bis Abschluss der Run-out-Phase keine Kenntnis über die Art ihrer Studienmedikation hatten, während die randomisierte Studienphase doppelt verblindet war. Patientinnen und Patienten, welche die doppelblinde Behandlungsphase und die 7-tägige Placebo-behandelte Run-out-Phase abgeschlossen haben, konnten an einer Extensionsstudie (Studie 303, siehe nachfolgender Abschnitt) teilnehmen.

Insgesamt wurden in der Studie 301 930 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit Daridorexant (25 mg [N = 310], 50 mg [N = 310]) oder Placebo (N = 310) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (< 65 und ≥ 65).

Die Behandlung mit Daridorexant im 50 mg-Arm entspricht den Dosierungsvorgaben der Fachinformation [16]. Die Behandlung mit Daridorexant im 25 mg-Arm entspricht dagegen nicht den Dosierungsvorgaben der Fachinformation. Gemäß Fachinformation wird zwar bei Patientinnen und Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen oder bei gleichzeitiger Anwendung von mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren eine Dosierung mit 25 mg Daridorexant empfohlen [16], entsprechende Patientinnen und Patienten waren jedoch nicht von der Studienpopulation umfasst. Dosisanpassungen waren nicht erlaubt. Entgegen der Fachinformation, nach der eine Behandlung mit Daridorexant so kurz wie möglich sein soll und die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung innerhalb von 3 Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen beurteilt werden soll [16], war die Behandlung mit Daridorexant in der Studie 301 über einen vorgegebenen Zeitraum von 12 Wochen festgelegt.

Ko-primäre Endpunkte der Studie waren die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn sowie die Einschlaf latenz. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Studie 303

Die Studien- und Interventionscharakteristika der Studie 303 sind im I Anhang B (Tabelle 6 und Tabelle 7 dargestellt). Die Studie 303 ist eine Extensionsstudie der Studien 301 und 302 [8]. Patientinnen und Patienten, welche die doppelblinde Behandlungsphase und die Placebo-behandelte Run-out-Phase der Studien 301 und 302 abgeschlossen haben, konnten an der Studie 303 teilnehmen. Die Studie 302 ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Daridorexant in den Dosierungen 10 mg und 25 mg mit Placebo. In der Studie 302 wurde Daridorexant nicht gemäß Fachinformation verabreicht. Daher wird die Studie 302 vom pU nicht eingeschlossen und die entsprechenden Daten der Patientinnen und Patienten, die aus der Studie 302 in die Studie 303 übergehen nicht in seinen Auswertungen berücksichtigt (siehe nachfolgender Abschnitt zum Vorgehen des pU).

Die Studie 303 umfasst eine 40-wöchige doppelblinde Behandlungsphase, eine 7-tägige einfach-verblindete Placebo-behandelte Run-out-Phase sowie eine weitere 23-tägige Nachbeobachtung.

Insgesamt wurden 804 Patientinnen und Patienten in die Studie 303 eingeschlossen. Die Studie beinhaltet 5 Arme. 3 Arme umfassen die Fortsetzung der jeweiligen Daridorexant-Arme der Studien 301 und 302:

- 10 mg Daridorexant (Fortsetzung aus Studie 302); N = 142
- 25 mg Daridorexant (Fortsetzung aus Studien 301 und 302); N = 270
- 50 mg Daridorexant (Fortsetzung aus Studie 301); N = 137

Patientinnen und Patienten, die in den Studien 301 und 302 Placebo erhielten wurden zu Beginn der Studie 303 neu im Verhältnis 1:1 auf Placebo oder Daridorexant in der Dosierung 25 mg stratifiziert nach Alter (< 65 und ≥ 65 Jahre) randomisiert:

- Placebo (Fortsetzung von Placebo aus Studien 301 und 302); N = 128, darunter N = 57 aus Studie 301
- 25 mg Daridorexant (Placebo in Studien 301 und 302, Wechsel auf Daridorexant in Studie 303); N = 127

Der pU berücksichtigt in seinem Dossier neben den Daten der Patientinnen und Patienten der Studie 301 (50 mg Daridorexant- bzw. Placeboarm) die Daten von Patientinnen und Patienten, die aus der Studie 301 in die Studie 303 übergegangen sind und in dieser Studie weiterhin

Daridorexant in der Dosierung 50 mg (N = 137) bzw. Placebo (N = 57) erhielten (siehe nachfolgender Abschnitt zum Vorgehen des pU).

Entgegen der Fachinformation finden sich keine Informationen in den Studienunterlagen, dass die Zweckmäßigkeit der Weiterbehandlung bei Übergang in die Studie 303 und innerhalb der Studie 303 innerhalb von 3 Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen beurteilt wurde. Stattdessen war in der Studie 303 die Behandlungsdauer mit Daridorexant wie in der Studie 301 über einen vorgegebenen Zeitraum (40 Wochen) festgelegt.

Primärer Endpunkt der Studie waren UEs. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität.

Vorgehen des pU

Der pU zieht für seine Bewertung zum Zusatznutzen von Daridorexant Ergebnisse der Studien 301 und 303, die Daridorexant in der Dosierung 50 mg mit Placebo vergleichen, heran. Er betrachtet für alle Endpunkte außer den UEs die Studien 301 und 303 als 1 durchgängige Studie (vom pU als „kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen“ bezeichnet). In diesen Analysen gehen neben den Daten aller Patientinnen und Patienten der Studie 301 (jeweils N = 310 im 50 mg Daridorexant- bzw. Placeboarm) zusätzlich die Daten derjenigen Patientinnen und Patienten der Studie 303 ein, die in der Studie 301 und der Extensionsstudie 303 50 mg Daridorexant (N = 137) bzw. Placebo (N = 57) erhalten haben. Zur Verwertbarkeit der Analysen, die die Studien 301 und 303 als 1 durchgängige Studie betrachten, siehe Abschnitt I 3.2. Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen betrachtet der pU die Daten der Studien 301 (jeweils N = 310 Patientinnen und Patienten) und 303 (N = 137 vs. N = 57 Patientinnen und Patienten) jeweils separat. Zusätzlich zieht der pU Ergebnisse der Studie 301 für die Endpunkte, die nur in der Studie 301 (nicht jedoch in Studie 303) erhoben wurden, für seine Bewertung heran.

Der pU geht davon aus, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC in den Placeboarmen der Studien 301 und 303 umgesetzt ist.

Der pU leitet auf Basis der Daten beider Studien einen Zusatznutzen ab.

I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Daridorexant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

Patientenpopulation der Studie 301 (und Extensionsstudie 303) entspricht nicht der Fragestellung

Gemäß Leitlinien, darunter auch die derzeit in Überarbeitung befindliche deutsche S3-Leitlinie zur Insomnie bei Erwachsenen, ist bei der Behandlung von Insomnien die KVT-I die erste

Behandlungsoption [6,7]. Der G-BA weist entsprechend in seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf hin, dass gemäß der Arzneimittel-Richtlinie vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen ist, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nicht medikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Gemäß G-BA wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und die Patientin bzw. der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.

In der Studie 301 wurden Patientinnen und Patienten zu Screening befragt, ob sie derzeit eine KVT erhalten und zusätzlich zu Gründen einer fehlenden KVT befragt. Nur 2 Patientinnen und Patienten erhielten zu Studienbeginn in den potenziell relevanten Studienarmen (50 mg Daridorexant bzw. Placebo) eine KVT. Knapp 90 % der Patientinnen und Patienten gaben an, dass sie nicht wussten, dass eine KVT existiert bzw. dass ihnen eine KVT nie angeboten wurde (269 Patientinnen und Patienten [86,8 %] im 50 mg Daridorexant-Arm und 271 Patientinnen und Patienten [87,4 %] im Placeboarm). Weitere Gründe für eine fehlende Inanspruchnahme einer KVT waren Kosten oder fehlende Kostenerstattung (n [%]: 24 [7,7] vs. 20 [6,5]), vorheriges Therapieversagen (jeweils 7 [2,3]), kein Zugang am Wohnort / keine Therapeutin bzw. Therapeut verfügbar (5 [1,6] vs. 4 [1,3]) und andere Gründe (4 [1,3] vs. 7 [2,3]). Insgesamt entsprechen damit ca. 90 % der Patientinnen und Patienten der Studie 301 nicht der vorliegenden Fragestellung, da sie nie ein Angebot für eine KVT erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie 301 (und Extensionsstudie 303) nicht umgesetzt

Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie BSC festgelegt. Dabei wird BSC als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der G-BA konkretisiert die Umsetzung von BSC in seinen weiteren Hinweisen. Demnach wird davon ausgegangen, dass Schlafhygienemaßnahmen sowohl im Vergleichsarm als auch im Interventionsarm umgesetzt werden. Darüber hinaus kann im Verlauf der Langzeittherapie für die Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit kurz wirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten angezeigt sein. Für die Umsetzung in einer Studie sollte für diese Patientinnen und Patienten eine Auswahl dieser Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Zusätzlich soll eine KVT-I nicht ausschließlich aus Gründen des Studieneinschlusses abgebrochen werden. Sofern indiziert soll geprüft werden, ob den Patientinnen und Patienten sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm eine KVT-I angeboten werden kann.

In der Studie 301 wurde im Vergleichsarm Placebo eingesetzt. Laut Studienprotokoll sollte möglichst keine Veränderung an einer Begleitmedikation vorgenommen und keine neue

begonnen werden. Auf das zentrale Nervensystem wirkende Arzneimittel, darunter Stimulanzien, Antidepressiva, Antipsychotika, Anxiolytika, Hypnotika (inkl. Zolpidem), Antikonvulsiva (inkl. Benzodiazepine) waren während 5 Halbwertszeiten des jeweiligen Arzneimittels (jedoch mindestens für 2 Wochen) vor Beginn der Studie bis Studienende nicht erlaubt. Somit war auch eine potenzielle Kurzzeitmedikation mit kurz wirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten entsprechend des Hinweises zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Es liegen auch keine Informationen im Studienprotokoll vor, dass Schlafhygienemaßnahmen zu Studienbeginn (bspw. in Form eines Trainings) oder im Verlauf der Studie angewendet wurden. Lediglich 2 Patientinnen und Patienten erhielten zum Zeitpunkt des Screenings eine KVT, die gemäß Protokoll im Studienverlauf fortgeführt werden sollte. Der Start einer KVT war zu Beginn oder während der Studie jedoch nicht erlaubt, obwohl ca. 90 % der Patientinnen und Patienten noch nie ein Angebot für eine KVT erhalten haben. Insgesamt ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie 301 somit nicht umgesetzt, da die Patientinnen und Patienten mit Ausnahme von 2 Patientinnen und Patienten mit einer KVT im Vergleichsarm neben Placebo keine Maßnahmen im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten haben. Die oben genannten Restriktionen bezüglich der Begleitmedikationen in der Studie 301 wurden analog in der Extensionsstudie 303 umgesetzt.

Auswertungen der Studien 301 und 303 als eine kontinuierliche Studie nicht geeignet

Der pU stellt in seinem Dossier für die Mehrzahl der Endpunkte Analysen dar, die die Studien 301 und 303 als 1 durchgängige Studie (siehe Abschnitt I 3.1) mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen betrachten. Alle Patientinnen und Patienten, die die doppelblinde Studienphase sowie die einfach-verblindete Placebo-Run-out-Phase der Studie 301 abgeschlossen haben, konnten an der Studie 303 teilnehmen. Von 284 Patientinnen und Patienten, die im 50 mg Daridorexant-Arm der Studie 301 die Run-out-Phase abgeschlossen haben, gingen nur 137 Patientinnen und Patienten (48,2 %) in die Extensionsstudie 303 über (bezogen auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten der Studie 301 [N = 310]: 44,2 %). Von 557 Patientinnen und Patienten, die in den jeweiligen Placeboarmen der Studie 301 (n = 278) und Studie 302 (n = 279) die Run-out-Phase abgeschlossen haben gingen nur 255 Patientinnen und Patienten (45,8 %) in die Extensionsstudie 303 über (isolierte Angaben für die Studie 301 liegen nicht vor). Von diesen 255 Patientinnen und Patienten wurden 128 Patientinnen und Patienten (57 aus Studie 301 und 71 aus Studie 302) auf Placebo randomisiert. Insgesamt gingen von 278 Patientinnen und Patienten, die im Placeboarm der Studie 301 die Run-out-Phase abgeschlossen haben, nur 57 Patientinnen und Patienten (20,5 %) in den Placeboarm der Studie 303 über (bezogen auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten der Studie 301 [N = 310]: 18,4 %). Gründe, warum der Großteil der Patientinnen und Patienten nicht in die Studie 303 übergegangen ist, wurden nicht erhoben. Insgesamt ist damit das Intention to treat-Prinzip in dem Maße verletzt, dass die Daten der Extensionsstudie 303 nicht herangezogen werden können und damit auch die

Auswertungen des pU, die Studien 301 und 303 als eine kontinuierliche Studie zu betrachten, nicht geeignet sind. Auswertungen, die nur die Studie 301 betrachten, liegen im Dossier nur für ausgewählte Endpunkte vor.

Davon unbenommen ist die Studie 301 allein mit einer Studiendauer von 12 Wochen zu kurz. Da es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine chronische Erkrankung handelt, wird (wie in Abschnitt I 2 beschrieben) eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen als angemessen erachtet. Dies wird auch durch die Krankheitsdauer der Patientinnen und Patienten gestützt: in der Studie 301 hatten die Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss in den beiden relevanten Studienarmen im Mittel bereits seit 11 Jahren Schlafstörungen.

Weitere Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Daten

Ausschluss von Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn in der Placebo-behandelten Run-in-Phase

Patientinnen und Patienten der Studie 301 wurden zu Studienbeginn während des Screenings anhand von selbstberichteten Angaben bezüglich ihrer Insomnie diagnostiziert: Patientinnen und Patienten mussten an ≥ 3 Nächten/Woche für ≥ 3 Monate vor Beginn der Screeningphase Schlafstörungen anhand von quantitativen Kriterien (≥ 30 Minuten zum Einschlafen, Wachzeit während des Schlafs ≥ 30 Minuten, Gesamtschlafdauer $\leq 6,5$ Stunden) berichten. Vor Randomisierung mussten die gleichen subjektiven Kriterien im Rahmen einer einfach-verblindete Placebo-behandelten Run-in-Phase von 13-24 Tagen an mindestens 3 von 7 Nächten bestätigt werden. Darüber hinaus wurden weitere objektive quantitative Schlafkriterien als Einschlusskriterien mittels PSG erhoben. Gemäß Studienprotokoll war das Ziel der Run-in-Phase, den Anteil an Patientinnen und Patienten, die von einer aktiven Behandlung profitieren durch eine Reduktion des Placeboeffektes während der doppelblinden Behandlungsphase zu erhöhen. Darüber hinaus sollte durch die Run-in-Phase eine stabile Diagnose der Insomnie bestätigt werden.

Von ursprünglich 3326 initial eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nahmen 2022 Patientinnen und Patienten an der Placebo-behandelten Run-in-Phase teil. Hauptgrund für den Ausschluss waren nicht erfüllte Ein- und Ausschlusskriterien. Von diesen 2022 Patientinnen wurden weitere 1004 Patientinnen und Patienten (49,7 % bezogen auf die 2022 Patientinnen und Patienten der Run-in-Phase) nach der Run-in-Phase und vor Randomisierung wiederum aufgrund von nicht erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Im Dossier des pU liegen keine Angaben vor, wie viele Patientinnen und Patienten aufgrund nicht erfüllter Schlafkriterien zur Insomnie im Rahmen der Run-in-Phase ausgeschlossen wurden. Diese Patientinnen und Patienten haben potenziell auf eine Gabe von Placebo angesprochen und ihr Ausschluss vor Randomisierung führt potenziell zu einer Reduktion des Placeboeffektes. In den Zulassungsunterlagen werden die häufigsten Gründe für den Ausschluss von Patientinnen und Patienten während des initialen Screenings und der Placebo-

Run-in-Phase genannt. Demnach ist davon auszugehen, dass mindestens 23 % der Patientinnen und Patienten (bezogen auf alle 3326 initial eingeschlossen Patientinnen und Patienten) aufgrund von nicht erfüllten Schlafkriterien unter Placebo in der Run-in-Phase ausgeschlossen wurden. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten, die an der Run-in-Phase teilnahmen (n = 2022) liegt der Anteil entsprechend bei ca. 38 %. Insgesamt wurde damit ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die potenziell unter Placebo ansprechen, wodurch die Effektschätzungen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie 301 vor dem Hintergrund einer Reduktion des Placeboeffektes zu interpretieren sind.

Baseline unter einfach verblindeter Placebobehandlung

In der Studie 301 wurden für die Auswertungen zu allen erhobenen Endpunkte Baseline-Werte zu dem Zeitpunkt definiert, bei denen Patientinnen und Patienten bereits eine einfach verblindete Placebobehandlung im Rahmen der Run-in-Phase erhielten. Die Patientinnen und Patienten durften auch nach der Run-in-Phase nicht über den Wechsel der Medikation (Randomisierung auf Daridorexant bzw. Placebo) informiert werden. Somit wurden die Baseline-Werte zu einem Zeitpunkt definiert, bei denen die Patientinnen und Patienten bereits davon ausgingen, dass sie die Studienmedikation bzw. Placebo erhalten. Die Auswirkung bzgl. der Verzerrung der Ergebnisse der Studie 301 ist unklar.

Fazit

Die Studien 301 und 303 sind aus den folgenden Gründen nicht zur Bewertung des Zusatznutzen von Daridorexant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet:

- Die Patientenpopulation der Studie 301 (und der Extensionsstudie 303) entspricht nicht der Fragestellung.
- Die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie 301 (und der Extensionsstudie 303) ist nicht umgesetzt.
- Die Studiendauer der Studie 301 ist mit 12 Wochen zu kurz und das Intention to treat-Prinzip in dem Maße verletzt, dass die Daten der Extensionsstudie 303 nicht herangezogen werden können.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Nutzenbewertung von Daridorexant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daridorexant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Daridorexant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Daridorexant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben ^{b, c}	BSC ^{d, e}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA sind die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III zu Daridorexant zu berücksichtigen. Der G-BA weist daraufhin, dass gemäß der Arzneimittel-Richtlinie vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen ist, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nicht medikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Gemäß G-BA wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und die Patientin bzw. der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte. Es ist zu dokumentieren, ob eine KVT-I durchgeführt wurde oder nicht durchgeführt werden konnte.</p> <p>c. Der G-BA geht davon aus, dass vom angestrebten Anwendungsgebiet sowohl Erwachsene mit Begleiterkrankungen als auch ohne Begleiterkrankungen umfasst sind. Es wird vorausgesetzt, dass die zu Grunde liegenden Erkrankungen/ Begleiterkrankung(en) (z. B. Depression) optimal behandelt werden.</p> <p>d. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>e. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Schlafhygienemaßnahmen sowohl im Vergleichsarm als auch im Interventionsarm umgesetzt werden. Darüber hinaus kann im Verlauf der Langzeittherapie für die Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit kurz wirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten angezeigt sein. Für die Umsetzung in einer Studie sollte für diese Patientinnen und Patienten eine Auswahl dieser Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Eine KVT-I sollte nicht ausschließlich aus Gründen des Studieneinschlusses abgebrochen werden. Sofern indiziert soll geprüft werden, ob den Patientinnen und Patienten sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm eine KVT-I angeboten werden kann.</p> <p>BSC: Best supportiv Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KVT-I: Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Studien 301 und 303 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten [online]. 2022 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-769/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2022-11-08.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daridorexant (Insomnie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-123_daridorexant_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daridorexant (Insomnie); Addendum zum Projekt A22-123 (Dossierbewertung) [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-22_daridorexant_addendum-zum-projekt-a22-123_v1-0.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten [online]. 2023 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-855/AM-RL-III-Verordnungs-einschraenkungen_2023-11-11.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
6. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen; Update 2016; Version 2.0 [online]. 2017 [Zugriff: 11.04.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/063-003I_S3_Insomnie-Erwachsene_2018-02-abgelaufen.pdf.
7. Riemann D, Espie CA, Altena E et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. J Sleep Res 2023; 32(6): e14035. <https://doi.org/10.1111/jsr.14035>.

8. Mignot E, Mayleben D, Fietze I 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): 125-139.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00436-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00436-1).
9. Idorsia. 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; study ID-078A301; clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
10. Idorsia Pharmaceuticals. Study to Assess the Efficacy and Safety of ACT-541468 (Daridorexant) in Adult and Elderly Subjects With Insomnia Disorder [online]. 2022 [Zugriff: 28.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03545191>.
11. Idorsia Pharmaceuticals. 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 [online]. [Zugriff: 28.03.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004642-20.
12. Kunz D, Dauvilliers Y, Benes H et al. Long-Term Safety and Tolerability of Daridorexant in Patients with Insomnia Disorder. *CNS Drugs* 2023; 37(1): 93-106.
<https://doi.org/10.1007/s40263-022-00980-8>.
13. Idorsia. Multi-center, double-blind, parallel-group, randomized, placebo-controlled, three doses, 40-week extension to studies ID-078A301 and ID-078A302 to assess the long-term safety and tolerability of ACT-541468 in adult and elderly subjects with insomnia disorder; study ID-078A303; clinical study report [unveröffentlicht]. 2021.
14. Idorsia Pharmaceuticals. Multi-center, double-blind, parallel-group, randomized, placebo-controlled, three doses, 40-week extension to studies ID-078A301 and ID-078A302 to assess the long term safety and tolerability of ACT-541468 in adult and elderly subjects with insomnia disorder [online]. [Zugriff: 28.03.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004644-38.
15. Idorsia Pharmaceuticals. Study to Assess the Long Term Safety and Tolerability of ACT-541468 (Daridorexant) in Adult and Elderly Subjects Suffering From Difficulties to Sleep [online]. 2022 [Zugriff: 28.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03679884>.
16. Idorsia. QUVIVIQ 25 mg/50 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 16.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
daridorexant OR ACT-541468

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
daridorexant* OR ACT-541468 OR ACT541468 OR (ACT 541468)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
daridorexant OR ACT-541468 OR ACT541468 OR ACT 541468

I Anhang B Studien- und Interventionscharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien 301 und 303

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien 301 und 303 – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
301	RCT, doppelblind ^b , parallel	<p>Erwachsene mit chronischer Schlafstörung gemäß DSM-5-Kriterien, sowie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ISI-Wert ≥ 15 ▪ folgende selbst berichtete Schlafparameter vor Screening und während der einfach-verblindeten Placebo-behandelten Run-in-Phase^c: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 30 Minuten zum Einschlafen ▫ Wachzeit während des Schlafs ≥ 30 Minuten ▫ Gesamtschlafdauer $\leq 6,5$ Stunden ▪ folgende Schlafparameter (mittels PSG) an 2 Nächten während der einfach verblindeten Placebo-behandelten Run-in-Phase^d): <ul style="list-style-type: none"> ▫ mittlere Einschlafzeit (LPS) ≥ 20 Minuten (Minimum 15 Minuten), und ▫ mittlere Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) ≥ 30 Minuten (Minimum 20 Minuten) und ▫ mittlere Gesamtschlafdauer (TST) < 420 Minuten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daridorexant 25 mg (N = 310)^e ▪ Daridorexant 50 mg (N = 310) ▪ Placebo (N = 310) 	<p><u>Screening:</u> 20–31 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Screeningphase: 7–18 Tage ▪ einfach-verblindete Placebo-behandelte Run-in-Phase: 13–24 Tage <p><u>Behandlung:</u> 84 Tage</p> <p><u>Nachbeobachtung^f:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ einfach-verblindete Placebo-behandelte Run-out-Phase: 7 Tage ▪ Follow-up-Phase : 23 Tage 	<p>51 Studienzentren in: Dänemark, Deutschland, Kanada, Polen, Schweiz, Spanien und USA</p> <p>06/2018–02/2020^g</p>	<p>primär: WASO und LPS</p> <p>sekundär: Morbidität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien 301 und 303 – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
303	RCT, doppelblind, parallel (Extensionsstudie der Studien 301 und 302) ^h	Patientinnen und Patienten, welche die doppelblinde Studienbehandlung und die einfach verblindete Placebo-Run-out-Phase der Studie 301 oder 302 abgeschlossen haben (zur Population siehe Studie 301)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daridorexant 10 mg (N = 142 aus Studie 302)^e ▪ Daridorexant 25 mg (N = 270 aus Studie 301 oder 302)^e ▪ Daridorexant 50 mg (N = 137 aus Studie 301)ⁱ ▪ Placebo (N = 128 aus Studien 301 oder 302): <ul style="list-style-type: none"> ▫ aus Studie 301 (N = 57)ⁱ ▫ aus Studie 302 (N = 71)^e ▪ Placebo in Studien 301 oder 302 → Daridorexant 25 mg in Studie 303 (N = 127)^e 	<p><u>Screening:</u> nein</p> <p><u>Behandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 40 Wochen (Start spätestens 7 Tage nach Ende der Run-out-Phase der Studien 301 bzw. 302) <p><u>Nachbeobachtung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ einfach-verblindete Placebo-behandelte Run-out-Phase: 7 Tage ▪ Follow-up-Phase: 23 Tage 	<p>94 Studienzentren in: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Kanada, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Südkorea, Ungarn und USA</p> <p>10/2018–02/2021^j</p>	<p>primär: UEs</p> <p>sekundär: Morbidität</p>

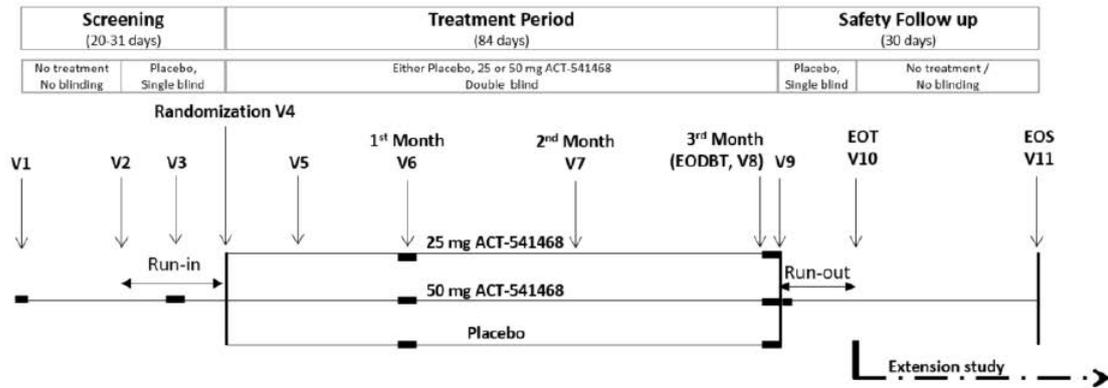
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien 301 und 303 – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. Von der Randomisierung bis zum Ende der Behandlungsphase wurde die Studie doppelblind durchgeführt, während der Run-in-Phase des Screenings und der Run-out Phase des Follow-up erfolgte jeweils eine einfach verblindete Placebogabe.</p> <p>c. an ≥ 3 Nächten/Woche für ≥ 3 Monate vor Beginn der Screeningphase und mindestens 3 von 7 Nächten zwischen Visite 2 und 3 vor Randomisierung im Rahmen der Placebo-behandelten Run-in-Phase</p> <p>d. Während der Placebo-behandelten Run-in-Phase wurde vor Randomisierung an 2 Nächten eine PSG durchgeführt nachdem die Patientinnen und Patienten an mindestens 7 Tagen ein elektronisches Schlaftagebuch ausgefüllt hatten und die entsprechenden selbst berichteten Einschlusskriterien erfüllt waren.</p> <p>e. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in der nächsten Tabelle nicht mehr dargestellt.</p> <p>f. Patientinnen und Patienten, welche die doppelblinde Behandlungsphase und die Run-out-Phase abgeschlossen haben, konnten an der Extensionsstudie (Studie 303) teilnehmen. Für diese Patientinnen und Patienten endet die Follow-up-Phase mit dem Aufnahmetag in die Extensionsstudie.</p> <p>g. Erste Visite der ersten Patientin / des ersten Patienten (04.06.2018) sowie letzte Visite der letzten Patientin / des letzten Patienten (25.02.2020)</p> <p>h. Patientinnen und Patienten, welche die doppelblinde Behandlungsphase und die Run-out-Phase der Studien 301 und 302 abgeschlossen hatten, konnten optional an der Extensionsstudie (Studie 303) teilnehmen. Patientinnen und Patienten, die in den Studien 301 und 302 einem Daridorexant-Arm zugewiesen worden waren, erhielten in der Studie 303 die gleiche Daridorexant-Dosis (10 mg [aus Studie 302], 25 mg [aus Studien 301 oder 302] oder 50 mg [aus Studie 301]). Patientinnen und Patienten, die in den Studien 301 und 302 dem Placeboarm zugewiesen worden waren, wurden in der Extensionsstudie erneut randomisiert und erhielten entweder Placebo oder 25 mg Daridorexant (in einem Verhältnis von 1:1).</p> <p>i. Im Dossier stellt der pU Ergebnisse für die Patientinnen und Patienten dar, die in Studie 301 in den Daridorexant 50 mg- oder in den Placeboarm randomisiert wurden. Er berücksichtigt bei der Auswertung zusätzlich die Daten aus der Studie 303 (gemäß pU: „Studie 301 und 303 als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen“).</p> <p>j. erste Visite der ersten Patientin / des ersten Patienten (09.10.2018) sowie letzte Visite der letzten Patientin / des letzten Patienten (22.02.2021)</p> <p>DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition; ISI: Insomnia Severity Index; LPS: Einschlaf latenz; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PSG: Polysomnografie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TST: Gesamtschlafdauer; UE: unerwünschtes Ereignis; WASO: Wachphasen nach Schlafbeginn</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen in den Studien 301 und 303 – RCT, direkter Vergleich: Daridorexant vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
301	Placebo (einfach-verblindet in Run-in-Phase): 13–24 Tage	
	randomisierte Behandlungsphase (84 Tage): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Daridorexant, 50 mg, oral, 1-mal täglich vor dem Schlafengehen 	randomisierte Behandlungsphase (84 Tage): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo, oral, 1-mal täglich vor dem Schlafengehen
	Placebo (einfach-verblindet in Run-out-Phase): 7 Tage	
	Dosisanpassungen waren nicht erlaubt; kurze Therapieunterbrechung bei UEs erlaubt	
	Vor- und Begleitbehandlung <u>nicht erlaubt</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ KVT für eine beliebige Indikation, es sei denn sie wurde mindestens 1 Monat vor der Visite 3 (2. Visite in Run-in-Phase) begonnen und die Patientin bzw. der Patient stimmte zu, diese während der gesamten Studie fortzusetzen^a ▪ Gemäß Studienprotokoll nicht erlaubte ZNS-wirksame Arzneimittel (einschließlich rezeptfrei erhältlicher Medikamente und pflanzlicher Arzneimittel) während 5 Halbwertszeiten des jeweiligen Arzneimittels (jedoch mindestens für 2 Wochen) vor Beginn der Screeningphase (Visite 1) bis Studienende. <ul style="list-style-type: none"> ▫ darunter unter anderem: Stimulanzen, Antidepressiva, Antipsychotika, Anxiolytika, Hypnotika (inkl. Zolpidem), Antikonvulsiva (inkl. Benzodiazepine) mäßige bis starke CYP3A4 Inhibitoren und Induktoren ab 1 Woche vor Beginn der Screeningphase (Visite 2) ▪ Koffein-Konsum: ≥ 600 mg Koffein/Tag oder jeglicher Koffein-Konsum nach 16 Uhr ▪ Alkohol-Konsum: <ul style="list-style-type: none"> ▫ vor der Screeningphase (Visite 1): Unfähigkeit, an mindestens drei aufeinanderfolgenden Tagen auf Alkohol zu verzichten ▫ während der Behandlungsphase: > 2 Getränke/Tag, < 3 Stunden vor zu Bett gehen an Tagen ohne nächtliche PSG und innerhalb von 24 Stunden vor nächtlicher PSG und während aller Visiten mit PSG ▪ starker Tabakkonsum <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 1 Schachtel/Tag oder Unfähigkeit, das Rauchen während der Nacht zu unterlassen 	
	Begleitbehandlung <u>erlaubt:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht sedierende Antihistaminika maximal 2-mal pro Woche zur Behandlung allergischer Symptome ▪ inhalative und nasale Kortikosteroide 	
303	randomisierte Behandlungsphase (40 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Daridorexant, 50 mg, oral, 1-mal täglich vor dem Schlafengehen 	randomisierte Behandlungsphase (40 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo, oral, 1-mal täglich vor dem Schlafengehen
	Placebo (einfach-verblindet in Run-out-Phase): 7 Tage	
	Dosisanpassungen: siehe Studie 301	
	Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ siehe Studie 301^b 	
<p>a. Zu Studienbeginn erhielten 2 Patientinnen und Patienten in den relevanten Studienarmen (0,3 %) eine KVT. b. mit geringfügigen Abweichungen; Ausnahme: es finden sich keine Informationen im Studienprotokoll bezüglich der Behandlung mit einer KVT während der Studie</p> <p>KVT: kognitive Verhaltenstherapie; CYP: Cytochrome P450; PSG: Polysomnografie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem</p>		

I Anhang C Studiendesign der Studie 301



V5 and V11 were telephone calls; all other visits were at the site.

— = polysomnography nights; EODBT = end-of-double-blind-treatment; EOS = End-of-Study; EOT = End-of-Treatment; V = Visit.

Abbildung 1: Studiendesign Studie 301

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Anforderungen an die Qualifikationen von ärztlichen Fachpersonen

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

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Die maximale Tagesdosis beträgt 50 mg.

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

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

Versäumte Einnahme

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

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

Gleichzeitige Anwendung von mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren

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

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

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

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

Gegenanzeigen

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

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Ältere Personen

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

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

ZNS-dämpfende Wirkungen

Daridorexant wirkt 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.

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

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

Schlafparalyse, Halluzinationen und Kataplexie-ähnliche Symptome

Bei der Anwendung von Daridorexant kann eine Schlafparalyse, d. h. eine bis zu mehrere Minuten dauernde Unfähigkeit, sich während des Schlaf-Wach-Übergangs zu bewegen oder zu sprechen, sowie hypnagoge/hypnopompe Halluzinationen, einschließlich

eindringlicher und verstörender Wahrnehmungen, auftreten, hauptsächlich in den ersten Wochen der Behandlung.

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

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

Verschlechterung einer Depression und Suizidgedanken

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

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

Patienten mit psychiatrischen Begleiterkrankungen

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

Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion

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

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

Missbrauchspotenzial und Abhängigkeit

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

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

Leberfunktionsstörung

Eine Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Natrium

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Daridorexant

CYP3A4-Inhibitoren

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

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

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

CYP3A4-Induktoren

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

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

Magen-pH-Modifikatoren

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

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

Citalopram

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

Wirkungen von Daridorexant auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

CYP3A4-Substrate

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

CYP2C9-Substrate

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

BCRP-Substrate oder P-gp-Transporter

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

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

Alkohol

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

Citalopram

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Alkohol

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

Citalopram

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

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

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer	II.12
II 2.2 Verbrauch.....	II.12
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.13
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile	II.15
II 3 Literatur.....	II.16

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AU	Arbeitsunfähigkeit
BSC	Best supportive Care
DiGA	digitale Gesundheitsanwendungen
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
KVT-I	kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die chronische Insomnie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Daridorexant als Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben [1].

Gemäß des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III [2] zu Daridorexant zu berücksichtigen. Durch die Anpassung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III wird die Erstattungsfähigkeit von Daridorexant von einer maximal 4-wöchigen auf eine dauerhafte Therapie erweitert. Laut den Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie ist vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nichtmedikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Weiterhin wird gemäß G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I) durchgeführt wurde und die Patientin bzw. der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.

Ferner wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet sowohl Patientinnen und Patienten mit als auch Patientinnen und Patienten ohne Begleiterkrankungen umfasst sind. Es wird vorausgesetzt, dass die zugrunde liegenden Erkrankungen / Begleiterkrankung(en) (z. B. Depression) optimal behandelt werden.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut pU in einem hohen ungedeckten Bedarf an wirksamen und sicheren medikamentösen Therapieoptionen, die insbesondere eine Verbesserung der Tagesaktivität der Betroffenen erzielen durch eine Verbesserung der empfundenen Erholbarkeit von Schlaf. Gleichzeitig sollten durch den Einsatz der Therapie Nebenwirkungen bisheriger medikamentöser Therapien wie Rebound-Effekte und eine Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung vermieden werden.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
Ausgangsbasis: Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2022			84 358 845
1	erwachsene Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2022	83,1	70 102 200
2	Patientinnen und Patienten mit Insomnie	0,012–0,316	8412–221 523
3	Hochrechnung auf das Jahr 2024 ^a	–	9505–250 299
4	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Insomnie in der GKV-Zielpopulation	87,28	8296–218 465

a. auf Basis einer jährlichen Steigerungsrate von 1,76 %
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Erwachsene Bevölkerung in Deutschland 2022

Auf der Basis von altersspezifischen Bevölkerungsangaben aus den Ergebnissen der Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamtes leitet der pU einen Anteilswert von 83,1 % der erwachsenen Bevölkerung ab und überträgt diesen auf die Bevölkerungszahl Deutschlands im Jahr 2022 (84 358 845) [3]. Als Ergebnis weist der pU eine Anzahl von 70 102 200 Erwachsenen aus.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Insomnie

Der pU zieht 2 Angaben aus einem Gesundheitsreport der Barmer mit dem Schwerpunktthema Schlafstörungen [4] heran. Diese beziehen sich auf Auswertungen von Abrechnungsdaten der vormaligen Barmer GEK des Jahres 2017 zu 3 388 674 Versicherten

- im Alter zwischen 15 und 65 Jahren,
- mit Erwerbspersonenstatus am 01.01.2017,
- die in allen 4 Quartalen des Betrachtungsjahres bei der Barmer GEK versichert waren [4].

Für die Schätzung der unteren und oberen Grenze der Patientenzahl betrachtet der pU davon diejenigen mit der dokumentierten Diagnose F51.0 (Nichtorganische Insomnie) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM).

Für die untere Grenze der Patientenzahl entnimmt der pU dem Gesundheitsreport einen Anteilswert von 0,012 %. Der Anteilswert beschreibt die Prävalenz von Versicherten mit der Bescheinigung einer Arbeitsunfähigkeit (AU) auf Grundlage des ICD-10-GM-Codes F51.0 unter allen Erwerbspersonen in Deutschland. Dabei wurde der Anteilswert standardisiert nach dem Alter und Geschlecht von Erwerbstätigen in Deutschland. Laut pU zeigt sich in der AU die beträchtliche Auswirkung der Insomnie auf die Tagesaktivität der Betroffenen.

Für die obere Grenze entnimmt der pU dem Gesundheitsreport einen Anteilswert von 0,316 % für Erwerbspersonen, bei denen der Diagnosecode F51.0 mindestens 1-mal in der ambulanten oder stationären Versorgung dokumentiert war. Aus der ambulanten Versorgung wurden nur gesicherte Diagnosen von niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten sowie aus ambulanten Leistungen der Krankenhäuser einbezogen. Aus der stationären Versorgung gingen nur Haupt- und Nebendiagnosen bei Entlassung in die Auswertung ein.

Den Anteilswert der oberen und unteren Grenze multipliziert der pU jeweils mit der Anzahl der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland und weist eine Anzahl von 8412 bis 221 523 Patientinnen und Patienten aus.

Schritt 3: Hochrechnung auf das Jahr 2024

Der pU ermittelt auf Basis von Angaben aus dem o. g. Gesundheitsreport der DAK-Gesundheit [5] zur Behandlungsprävalenz der Insomnie der Jahre 2010 und 2015 eine jährliche Steigerungsrate von 1,76 %. Die Behandlungsprävalenz der Insomnie wurde im Bericht definiert anhand der ICD-10-GM-Codes F51.0, F51.8, F51.9 und G47.0.

Anhand der ermittelten jährlichen Steigerungsrate rechnet der pU die Patientenzahlen aus Schritt 2 (Patientinnen und Patienten mit Insomnie) hoch auf das Jahr 2024, wobei er davon ausgeht, dass die Patientenzahlen aus Schritt 2 sich auf das Jahr 2017 beziehen. Als Ergebnis weist der pU eine Anzahl von 9505 bis 250 299 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation für Deutschland im Jahr 2024 aus.

Schritt 4: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Insomnie in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,28 % [3,6] ermittelt der pU eine Anzahl von 8296 bis 218 465 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die vom pU ermittelte Spanne der Patientenzahl ist wegen gegenläufiger Effekte insgesamt unsicher. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Fehlende Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten hinsichtlich einer nichtmedikamentösen Vortherapie

Gemäß der Arzneimittel-Richtlinie [7] ist vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nichtmedikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Vor diesem Hintergrund wird für Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und die Patientin bzw. der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte. Eine solche Eingrenzung nimmt der pU nicht vor – anders als im früheren Bewertungsverfahren zu Daridorexant [8,9], in dem sich diese Einschränkung implizit aus den berücksichtigten Anteilswerten für Patientinnen und Patienten mit einer medikamentösen Behandlung ergeben hat: Bei denjenigen mit einer medikamentösen Behandlung wurde implizit angenommen, dass sie vor einer medikamentösen Behandlung eine KVT-I erhalten haben und auf diese nicht ausreichend angesprochen haben oder diese für die Betroffenen nicht infrage gekommen ist.

Im vorliegenden Dossier führt die diese fehlende Eingrenzung des pU zu einer potenziellen Überschätzung der Patientenzahlen.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Insomnie

Die vom pU herangezogenen Anteilswerte der unteren und oberen Grenze basieren auf den Definitionskriterien der nichtorganischen Insomnie (F51.0) gemäß ICD-10-GM. Einerseits kann gemäß dieser Definition eine nichtorganische Insomnie bereits dann vorliegen, wenn die Schlafstörungen über einen Zeitraum von 1 Monat auftreten. Gemäß Fachinformation von Daridorexant [1] sollte dieser Zeitraum jedoch mindestens 3 Monate betragen. Andererseits schließt der pU andere ICD-Codes, die Patientinnen und Patienten mit einer Insomnie umfassen können (F51.8, F51.9 und G47.0) nicht ein. Dem Gesundheitsreport der DAK-Gesundheit [5] ist zu entnehmen, dass 1,23 % der Beschäftigten eine Insomnie (F51.0, F51.8, F51.9 oder G47.0) haben. Unter Berücksichtigung weiterer Diagnosecodes (insbesondere G47.0) können sich somit deutlich mehr Patientinnen und Patienten ergeben. Allerdings enthalten die eher unspezifischen Diagnosecodes (F51.8, F51.9 und G47.0) auch einen unbekanntem Anteilswert an Patientinnen und Patienten außerhalb des Anwendungsgebiets der chronischen Insomnie, welche nicht zur Zielpopulation gehören.

Mit der Einführung der ICD-11 ist ein Code für die chronische Insomnie (7A00) verfügbar, bei dem die Unterscheidung zwischen organischer und nichtorganischer Insomnie entfällt und das Kriterium, dass die Schlafstörungen bei dieser Diagnose über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten vorliegen müssen, berücksichtigt ist. Die ICD-11 trat am 01. Januar 2022 in Kraft. Erst nach einer flexiblen Übergangszeit von mindestens 5 Jahren soll die Berichterstattung nur noch ICD-11-codiert erfolgen.

Des Weiteren beziehen sich die Anteilswerte ausschließlich auf Erwerbspersonen. Der pU überträgt die Anteilswerte jedoch auf die erwachsene Allgemeinbevölkerung. Dies führt zu Unsicherheit.

Der pU zieht für den Anteilswert der unteren Grenze die Prävalenz der Versicherten mit einer AU-Bescheinigung heran. Er argumentiert, dass durch das zeitlich begrenzte Ruhen der aktuellen Berufstätigkeit neben dem Vorliegen einer chronischen Insomnie eine Annäherung an das Kriterium der Zielpopulation, dass die Insomnie eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität hat, gegeben ist. Eine AU-Bescheinigung ist allerdings ein gravierender Aspekt und es ist unklar, inwiefern durch das Vorgehen des pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer beträchtlichen Auswirkung der Insomnie auf die Tagesaktivität zu stark eingegrenzt wurde. Anzumerken ist in diesem Kontext, dass verschiedene Messinstrumente zur Auswirkung der Insomnie auf die Tagesaktivität vorhanden sind (zum Beispiel der Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnie, IDSIQ).

Beim Anteilswert der oberen Grenze ist zudem unklar, inwiefern das Vorliegen 1 ärztlichen Diagnose mit Insomnie mit dem Vorliegen einer Insomnie, die eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität hat, gleichzusetzen ist.

Insbesondere vor dem Hintergrund der aktuellen Einführung der ICD-11 sind die Prävalenzangaben basierend auf dem bisherigen Klassifikationssystem mit Unsicherheit behaftet.

Einordnung zu vorangegangenem Verfahren

Das 1. Verfahren zu Daridorexant aus dem Jahr 2023 bezieht sich auf dasselbe Anwendungsgebiet (Erwachsene mit Insomnie, deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben) [9-11]. Allerdings wurde im vorangegangenen Verfahren aus dem Jahr 2023 davon ausgegangen, dass Daridorexant aufgrund der Verordnungseinschränkung nach Arzneimittel-Richtlinie Anlage III nur im Rahmen einer Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen angewendet wird wohingegen im vorliegenden Verfahren von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen wird.

Im Vergleich zum früheren Beschluss zu Daridorexant (ca. 1900 bis 79 000 Patientinnen und Patienten) aus dem Jahr 2023 liegen die Patientenzahlen im aktuellen Dossier deutlich höher (8296 bis 218 465 Patientinnen und Patienten) [11]. Dies ist neben der gestiegenen Anzahl versicherter Personen im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass der pU im vorliegenden Verfahren – anders als im 1. Verfahren – keine Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit medikamentöser Behandlung vornimmt.

Gemäß G-BA wird sowohl im vorliegenden als auch im vorangegangenen Verfahren davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und

die Patientin bzw. der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte. Diese Einschränkung der Zielpopulation berücksichtigt der pU nicht im vorliegenden Verfahren.

Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Verfahren zu Daridorexant sind – trotz derselben zugrunde liegenden Quelle [5] – unterschiedliche jährliche Steigerungsraten bei der Hochrechnung (damaliges Verfahren: 3,24 %, vorliegendes Verfahren: 1,76 %). Die damalige Steigerungsrate war – im Gegensatz zum vorliegenden Verfahren – rechnerisch nicht nachvollziehbar.

Zusammenfassend sind die Patientenzahlen aufgrund der genannten Aspekte insgesamt unsicher. Eine höhere Spanne von 8296 bis 218 465 Patientinnen und Patienten ist allerdings vor dem Hintergrund nachvollziehbar, dass zum einen die untere Grenze der Patientenzahlen im vorangegangenen Verfahren als Unterschätzung bewertet wurde [9] und zum anderen dadurch, dass sich unter der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung grundsätzlich mehr Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ergeben können als im Rahmen der Zielpopulation im vorherigen Verfahren hergeleitet wurden.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, auf Basis der Prävalenz der chronischen Insomnie in den Jahren 2010 bis 2015 [5] eine jährliche Steigerungsrate von 1,76 % zu ermitteln. Der pU nimmt an, dass sich dieser Trend in den nächsten Jahren fortschreiben wird.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Daridorexant	Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben ^b	8296–218 465	Die Angabe des pU ist insgesamt unsicher. Diese Bewertung ergibt sich aus den folgenden Aspekten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fehlende Eingrenzung auf eine vorherige KVT-I-Durchführung ▪ Einschränkung auf den Diagnosecode F51.0 ▪ Eingrenzung auf diejenigen mit einer AU-Diagnose in der Untergrenze.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Gemäß G-BA sind die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III zu Daridorexant zu berücksichtigen. Der G-BA weist daraufhin, dass gemäß der Arzneimittel-Richtlinie vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen ist, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nichtmedikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Gemäß G-BA wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und die Patientin bzw. der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.</p> <p>AU: Arbeitsunfähigkeit; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KVT-I: Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Best supportive Care (BSC)

Unter BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der pU macht für BSC Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und Angaben zu den Kosten der KVT-I jeweils im Format von Einzel- oder Gruppensitzungen sowie als digitale Anwendung mittels digitaler Gesundheitsanwendungen (DiGA) und inklusive strukturierter Schlafhygienemaßnahmen. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

II 2.1 Behandlungsdauer

Für Daridorexant setzt der pU aufgrund der Packungsgröße für die Untergrenze 30 Behandlungstage an und geht in der Obergrenze von einer kontinuierlichen Behandlung aus.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen (weitgehend) der Fachinformation [1]. Demnach sollte die Behandlungsdauer für Daridorexant so kurz wie möglich sein. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung sollte innerhalb von 3 Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen beurteilt werden. Zudem liegen laut Fachinformation klinische Daten für eine kontinuierliche Behandlung von bis zu 12 Monaten vor. Dies entspricht auch den Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III (Stand: 11.11.2023) [2].

Daridorexant wird 1-mal täglich als Filmtablette verabreicht [1].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [1].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Daridorexant geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2024 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Fachinformation sieht eine Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung mit Daridorexant innerhalb von 3 Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen vor [1]. Der pU setzt hier Gebührenordnungspositionen für ärztliche Gespräche und psychometrische Testverfahren an. Hierbei ergeben sich die vom pU angenommenen Häufigkeiten nicht direkt aus der Fachinformation. Zudem ist unklar, inwieweit diese Leistungen Teil der Regelversorgung bei Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet sind.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Daridorexant Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 91,13 € bis 1141,08 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind auf Basis der zugrunde liegenden Behandlungsdauer plausibel. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, bei denen unklar ist, inwieweit diese Leistungen Teil der Regelversorgung sind.

Für BSC ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 232,63 € bis 2078,68 €. Sie bestehen aus Kosten für die konventionelle bzw. digitale KVT-I und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Daridorexant	Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben ^b	91,13–1108,75	32,33	0	91,13–1141,08	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, bei denen unklar ist, inwieweit diese Leistungen Teil der Regelversorgung sind.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
BSC	Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben ^b	224,99–1966,02	7,64–112,66	0	232,63–2078,68	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
Konventionelle KVT-I ^a		428,42–1966,02	112,66		541,08–2078,68	
Digitale KVT-I ^a		224,99–1026,56	7,64–30,56		232,63–1026,56	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Gemäß G-BA sind die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III zu Daridorexant zu berücksichtigen. Der G-BA weist daraufhin, dass gemäß der Arzneimittel-Richtlinie vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen ist, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nichtmedikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind. Gemäß G-BA wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass vor Beginn einer Arzneimitteltherapie eine KVT-I durchgeführt wurde und die Patientin bzw. der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine KVT-I nicht durchgeführt werden konnte.</p> <p>BSC: Best supportiv Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KVT-I: Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Daridorexant.

Er geht davon aus, dass nicht alle Patientinnen und Patienten mit chronischer Insomnie in der Zielpopulation eine Therapie mit Daridorexant erhalten werden und der Versorgungsanteil somit geringer ist.

Der pU beschreibt Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen seiner weiteren Bestandteile, Narkolepsie oder die gleichzeitige Einnahme starker Cytochrom P450 3A4-Inhibitoren als Kontraindikationen bei einer Therapie mit Daridorexant gemäß der Fachinformation [1]. Der Anteil an Betroffenen, bei denen diese Kontraindikationen vorliegen, lässt sich laut pU nicht quantifizieren.

II 3 Literatur

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

1. Idorsia Pharmaceuticals Deutschland. Fachinformation QUVIVIQ (Daridorexant) 25 mg/50 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2023. 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-855/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2023-11-11.pdf.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen. Stand: 20. Juni 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 18.01.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland.html>.
4. Grobe TG, Steinmann S, Gerr J. Gesundheitsreport 2019. Schlafstörungen. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse – Band 17. BARMER; 2019.
5. Marschall J, Hildebrandt S, Sydow H, Nolting H. Gesundheitsreport 2017 - Analyse der Arbeitsunfähigkeitsdaten. Update: Schlafstörungen [online]. 2017. URL: <https://www.dak.de/dak/download/gesundheitsreport-2017-2108948.pdf>.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 21. März 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 18.01.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) [online]. 2024 [Zugriff: 19.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3423/AM-RL-2024-02-15_iK-2024-04-09_AT-08-04-2024-B1.pdf.
8. Idorsia Pharmaceuticals Germany. Daridorexant (QUVIVIQ); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 07.05.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/900/#dossier>.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daridorexant (Insomnie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-123_daridorexant_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Daridorexant (Schlafstörungen) [online]. 2023 [Zugriff: 09.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9491/2023-05-12_AM-RL-XII_Daridorexant_D-891_TrG.pdf.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Daridorexant (Schlafstörungen) [online]. 2023 [Zugriff: 09.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6008/2023-05-12_AM-RL-XII_Daridorexant_D-891_BAnz.pdf.