

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 16.11.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens 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 und die auf eine kognitive Verhaltenstherapie (CBT) nicht angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist oder bei denen diese nicht durchführbar ist.

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 Schlaflosigkeit – charakterisiert durch Symptome, die seit mindestens 3 Monaten anhalten –, die auf eine CBT nicht angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist oder bei denen diese nicht durchführbar ist ^{b, c, d}	medikamentöse Kurzzeittherapie ^e mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten , gefolgt von BSC ^f
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Gemäß Fachinformation zu Daridorexant handelt es sich um Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.</p> <p>c. Der G-BA weist darauf hin, 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 CBT durchgeführt wurde und die Patientin und / oder der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine CBT nicht durchgeführt werden konnte. Es ist zu dokumentieren, ob eine CBT durchgeführt wurde oder nicht durchgeführt werden konnte. Patientinnen und Patienten, die bereits eine CBT bei Studieneinschluss erhalten, können die CBT weiterhin fortführen.</p> <p>d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet sowohl Patientinnen und Patienten mit als auch Patientinnen und Patienten ohne Begleiterkrankungen umfasst sind. Es wird vorausgesetzt, dass die zu Grunde liegende Erkrankungen / Begleiterkrankung(en) (z. B. Depression) optimal behandelt werden.</p> <p>e. Unter einer Kurzzeittherapie wird eine Behandlungsdauer von bis zu 4 Wochen verstanden, dabei ist die jeweilige zugelassene Anwendungsdauer der Arzneimittel zu beachten.</p> <p>f. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CBT: kognitive Verhaltenstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Abweichend von der Festlegung des G-BA bearbeitet der pU 2 Fragestellungen (A1 und A2). Seine Fragestellung A1 entspricht derjenigen des G-BA. Die zusätzlich bearbeitete Fragestellung A2 bezieht sich laut pU auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit Insomnie, die grundsätzlich keine Arzneimittel verordnet bekommen. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Bei der 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 Studie 201, in der Daridorexant, Zolpidem und Placebo verabreicht wurden, und zieht diese für seine Bewertung heran. Zudem legt er einen Evidenztransfer für Erwachsene im Alter ≥ 65 Jahren basierend auf der Studie 301, in der Daridorexant mit Placebo verglichen wurde, vor. Diese Studie hat der pU für seine Fragestellung A2 identifiziert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie 201

Bei der Studie 201 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie mit Daridorexant, Zolpidem und Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten zwischen 18 und 64 Jahren mit einer chronischen insomnischen Störung, definiert nach den Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Edition (DSM-5), einer schlechten Schlafqualität (Insomnia-Severity-Index[ISI]-Wert ≥ 15) und einer unzureichenden Schlafquantität. Patientinnen und Patienten, die innerhalb 1 Monats vor Studienbeginn eine CBT erhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Auch während der Studie war eine CBT nicht erlaubt.

Insgesamt wurden in der Studie 201 360 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1:1:1 zufällig einer Behandlung mit verschiedenen Dosierungen von Daridorexant (5 mg [N = 60], 10 mg [N = 59], 25 mg [N = 60], 50 mg [N = 61]), 10 mg Zolpidem (N = 60) oder Placebo (N = 60) zugeteilt. Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn.

Evidenztransfer

Da die Studie 201 nur Erwachsene mit chronischer insomnischer Störung im Alter von 18 bis 64 Jahre umfasst, legt der pU basierend auf der Studie 301 einen Evidenztransfer für Erwachsene im Alter von ≥ 65 Jahren vor. Bei der Studie 301 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie, in der 2 Dosierungen von Daridorexant mit Placebo verglichen werden. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronisch insomnischer Störung definiert nach den Kriterien des DSM-5, einem ISI-Wert von ≥ 15 und identischen Kriterien zur Schlafquantität wie in der Studie 201 eingeschlossen.

Studie 201 und Evidenztransfer für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Studie 201

Die vom pU vorgelegte Studie 201 ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies ist insbesondere dadurch begründet, dass keine Informationen zur erfolgten Vorbehandlung mit einer CBT oder zur Nichteignung für eine CBT vorliegen. Der G-BA weist darauf hin, 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 deshalb davon ausgegangen, dass vor

Beginn einer Arzneimitteltherapie eine CBT durchgeführt wurde und die Patientin und / oder der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine CBT nicht durchgeführt werden konnte. Auch in verschiedenen Leitlinien zur Behandlung von Insomnien wird eine CBT als erste Behandlungsoption aufgeführt. Zusätzlich wird vom G-BA eine Dokumentation gefordert, ob eine CBT durchgeführt wurde oder nicht durchgeführt werden konnte.

Es liegen zudem keine Informationen vor, inwieweit eine Vorbehandlung mit einer CBT einen Einfluss auf die Effekte einer späteren medikamentösen Therapie hat. Insgesamt ist unklar, ob die vorgelegten Daten auf die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung anwendbar sind. Die Studie wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Darüber hinaus ist die Studie 201 mit einer 8-wöchigen Studiendauer im Anwendungsgebiet der Insomnie, in der Daridorexant als mögliche Dauertherapie eingesetzt werden kann, zu kurz. Zusätzlich kommt es in der Studie 201 zu Abweichungen von den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Die möglichen Auswirkungen der in der Studie fest vorgeschriebenen Behandlungsdauer von 4 Wochen und der fehlenden Absetzphase für den Wirkstoff Zolpidem (bspw. Rebound-Effekt) für die Patientinnen und Patienten sind unklar.

Evidenztransfer

Da die Studie 201 nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist, ist infolgedessen auch der vom pU durchgeführte Evidenztransfer für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher nicht weiter kommentiert.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, 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 Schlaflosigkeit – charakterisiert durch Symptome, die seit mindestens 3 Monaten anhalten –, die auf eine CBT nicht angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist oder bei denen diese nicht durchführbar ist ^{b, c, d}	medikamentöse Kurzzeittherapie ^e mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten , gefolgt von BSC ^f	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Gemäß Fachinformation zu Daridorexant handelt es sich um Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.</p> <p>c. Der G-BA weist darauf hin, 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 CBT durchgeführt wurde und die Patientin und / oder der Patient nicht ausreichend angesprochen hat oder eine CBT nicht durchgeführt werden konnte. Es ist zu dokumentieren, ob eine CBT durchgeführt wurde oder nicht durchgeführt werden konnte. Patientinnen und Patienten, die bereits eine CBT bei Studieneinschluss erhalten, können die CBT weiterhin fortführen.</p> <p>d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet sowohl Patientinnen und Patienten mit als auch Patientinnen und Patienten ohne Begleiterkrankungen umfasst sind. Es wird vorausgesetzt, dass die zu Grunde liegende Erkrankungen / Begleiterkrankung(en) (z. B. Depression) optimal behandelt werden.</p> <p>e. Unter einer Kurzzeittherapie wird eine Behandlungsdauer von bis zu 4 Wochen verstanden, dabei ist die jeweilige zugelassene Anwendungsdauer der Arzneimittel zu beachten.</p> <p>f. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CBT: kognitive Verhaltenstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.