

# Daridorexant (Insomnie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A22-123

Version: 1.0

Stand: 08.02.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1512

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

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

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

16.11.2022

## **Interne Projektnummer**

A22-123

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Gerhard Gründer, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit J5, Mannheim

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**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Jana Göbel
- Tatjana Hermanns
- Anne Hüning
- Florina Kerekes
- Min Ripoll
- Christoph Schürmann
- Volker Vervölgyi
- Pamela Wronski

### **Schlagwörter**

Daridorexant, Ein- und Durchschlafstörungen, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Daridorexant, Sleep Initiation and Maintenance Disorders, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	
<b>Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1    Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2    Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3    Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4    Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	
<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) .....</b>	<b>3</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>II.1</b>

## **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 16.11.2022 übermittelt.

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.

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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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.

### 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](http://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

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ 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 [1]). 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“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. 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
Gründer, Gerhard	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) 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

	<b>Seite</b>
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.15
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.16
I 6 Literatur .....	I.17
I Anhang A Suchstrategien.....	I.18
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.19

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daridorexant .....	I.6
Tabelle 3: Daridorexant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daridorexant .....	I.10
Tabelle 5: Daridorexant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.16

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CBT	Cognitive behavioral therapy (kognitive Verhaltenstherapie)
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISI	Insomnia Severity Index
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## **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 <sup>a</sup>
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 <sup>b, c, d</sup>	medikamentöse Kurzzeittherapie <sup>e</sup> mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder <b>Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten</b> , gefolgt von BSC <sup>f</sup>
<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 <b>fett</b> 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  $\geq 65$  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  $\geq 15$ ) 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  $\geq 65$  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  $\geq 15$  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  $\geq 65$  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 <sup>a</sup>	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 <sup>b, c, d</sup>	medikamentöse Kurzzeittherapie <sup>e</sup> mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder <b>Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten</b> , gefolgt von BSC <sup>f</sup>	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 <b>fett</b> 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.

## I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daridorexant

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
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 <sup>b, c, d</sup>	medikamentöse Kurzzeittherapie <sup>e</sup> mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder <b>Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten</b> , gefolgt von BSC <sup>f</sup>
<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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Gemäß Fachinformation zu Daridorexant [2] 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. Für diese folgt er der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus der Wirkstoffklasse der Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten den Wirkstoff Zolpidem als Vergleichstherapie aus.

Die zusätzlich bearbeitete Fragestellung A2 bezieht sich laut pU auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit Insomnie, die grundsätzlich keine Arzneimittel verordnet bekommen. Für diese benennt er eine optimierte, nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo) als Vergleichstherapie. Hierunter fasst der pU auch Maßnahmen der Schlafhygiene und / oder der CBT. Die vom pU für seine Fragestellung A2 benannte Patientenpopulation und die gewählte Vergleichstherapie entsprechen nicht der Festlegung des G-BA. 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### 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 16.09.2022)
- bibliografische Recherche zu Daridorexant (letzte Suche am 16.09.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Daridorexant (letzte Suche am 16.09.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Daridorexant (letzte Suche am 16.09.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Daridorexant (letzte Suche am 06.12.2022), 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 Studie 201 [3,4], in der Daridorexant, Zolpidem und Placebo verabreicht wurden, und zieht diese für seine Bewertung heran. Zudem legt er einen Evidenztransfer für Erwachsene im Alter  $\geq 65$  Jahren basierend auf der Studie 301 [5], 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), und einer schlechten Schlafqualität (Insomnia-Severity-Index[ISI]-Wert  $\geq 15$ ). 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  $\geq 30$  Minuten, Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn  $\geq 30$  Minuten und Gesamtschlafdauer  $\leq 6,5$  Stunden. Vor Studieneinschluss mussten die Kriterien zur Schlafquantität mittels Polysomnografie an 2 Nächten bestätigt werden. Patientinnen und Patienten, die innerhalb 1 Monats vor Studienbeginn eine CBT erhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Auch

während der Studie waren eine CBT und andere psychologische Therapien, ausgenommen allgemeine Ratschläge zur Schlafhygiene, nicht erlaubt.

Die Studie umfasst eine 2- bis maximal 4-wöchige Screeningphase, eine 4-wöchige doppelblinde Behandlungsphase und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase.

Insgesamt wurden in der Studie 201 360 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1:1:1:1 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. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht.

Die Behandlung mit Daridorexant und Zolpidem wich teils von den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation [2,6] ab (siehe Ausführungen zur Eignung der Studie 201 weiter unten). Dosisanpassungen waren jeweils nicht erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

### ***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  $\geq 65$  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  $\geq 15$  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 [7-9] 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.

Der pU liefert im eingereichten Dossier keine Angaben dazu, ob bei Patientinnen und Patienten eine Vorbehandlung mit einer CBT erfolgt ist oder nicht und geht somit nicht auf die Forderung des G-BA ein. Gemäß Studienprotokoll durften Patientinnen und Patienten vielmehr nicht in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie innerhalb 1 Monats vor Studienbeginn eine CBT erhielten. Dem elektronischer Prüfbogen (eCRF) ist zudem zu entnehmen, dass keine gezielte Abfrage über eine ggf. durchgeführte Vorbehandlung mit einer CBT erfolgte. Somit kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine Vorbehandlung mit einer CBT im Rahmen der Studie dokumentiert wurde.

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.

Des Weiteren kommt es in der Studie 201 zu Abweichungen von den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation [2,6]. Die Behandlungsdauer mit Daridorexant soll gemäß Fachinformation [2] so kurz wie möglich sein und die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung innerhalb von 3 Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen beurteilt werden. Laut Studienprotokoll war die Behandlung mit Daridorexant jedoch über einen vorgegebenen Zeitraum von 4 Wochen festgelegt. Da die Zweckmäßigkeit innerhalb der ersten 3 Monate beurteilt werden soll und die Behandlung insgesamt nur 1 Monat umfasst, ist es letztlich unklar, ob, und wenn ja, wie viele Patientinnen und Patienten kürzer oder länger als erforderlich behandelt worden sind. Auch die Dauer der Behandlung mit Zolpidem soll gemäß Fachinformation [6] so kurz wie möglich sein, im Gegensatz zu Daridorexant soll sie aber einschließlich einer schrittweisen Absetzphase 4 Wochen nicht überschreiten. Laut Studienprotokoll war die Behandlung jedoch – analog zu Daridorexant – über einen festen Zeitraum von 4 Wochen geplant. Zudem liegen weder in Modul 4 A noch in den Studienunterlagen Informationen über die Durchführung einer schrittweisen Absetzphase vor. Die möglichen Auswirkungen der in der Studie vorgeschriebenen Behandlungsdauer und der fehlenden Absetzphase (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  $\geq 65$  Jahre für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher nicht weiter kommentiert.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Nutzenbewertung von Daridorexant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten 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, 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 <sup>a</sup>	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 <sup>b, c, d</sup>	medikamentöse Kurzzeittherapie <sup>e</sup> mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder <b>Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten</b> , gefolgt von BSC <sup>f</sup>	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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Gemäß Fachinformation zu Daridorexant [2] 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für seine Fragestellung A1 auf Basis der Studie 201 und unter Berücksichtigung seines Evidenztransfers für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet unabhängig vom Alter einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2022 [Zugriff: 09.01.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Idorsia Pharmaceuticals Deutschland. QUVIVIQ 25 mg/50 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 17.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Dauvilliers Y, Zammit G, Fietze I et al. Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder. *Ann Neurol* 2020; 87(3): 347-356. <https://dx.doi.org/10.1002/ana.25680>.
4. Erratum to "Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder". *Ann Neurol* 2020; 88(3): 647-651. <https://dx.doi.org/10.1002/ana.25801>.
5. Fietze I, Bassetti CLA, Mayleben DW et al. Efficacy and Safety of Daridorexant in Older and Younger Adults with Insomnia Disorder: A Secondary Analysis of a Randomised Placebo-Controlled Trial. *Drugs Aging* 2022; 39(10): 795-810. <https://dx.doi.org/10.1007/s40266-022-00977-4>.
6. Sanofi-Aventis Deutschland. Stilnox [online]. 2021 [Zugriff: 17.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Riemann D, Baum E, Cohrs S et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF- Registernummer 063-003), Update 2016. *Somnologie* 2017; 21: 2-44. <https://dx.doi.org/10.1007/s11818-016-0097-x>.
8. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD et al. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13(2): 307-349. <https://dx.doi.org/10.5664/jcsm.6470>.
9. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017; 26(6): 675-700. <https://dx.doi.org/10.1111/jsr.12594>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

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

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
daridorexant OR ACT-541468

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

<b>Suchstrategie</b>
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

<b>Suchstrategie</b>
daridorexant OR ACT-541468 OR ACT541468 OR ACT 541468

## **I Anhang B 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.

*„Es wird die Schreibweise aus der Fachinformation übernommen.*

### **Anforderungen an die Qualifikationen von Ärztinnen und Ärzten**

*Es werden in der Fachinformation und im Risk-Management-Plan keine besonderen Anforderungen an die Qualifikationen von Ärztinnen und Ärzten 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 Ihren Apotheker, 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**

*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 mäßiger Einschränkung der Leberfunktion oder bei einer gleichzeitigen Gabe von CYP3A4-Inhibitoren mit 25 mg einmal pro Nacht behandelt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).*

*Die maximale Tagesdosis beträgt 50 mg.*

*Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung sollte innerhalb von 3 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.*

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

*QUVIVIQ kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden. Die Einnahme von QUVIVIQ unmittelbar nach einer großen Mahlzeit kann jedoch die Wirkung auf das Einschlafen reduzieren (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).*

### **Gegenanzeigen**

*Gegenanzeigen sind bei der Einnahme von Daridorexant eine Narkolepsie, eine gleichzeitige Einnahme starker CYP3A4-Inhibitoren (siehe 4.5 der Fachinformation) sowie eine Überempfindlichkeit gegen in Abschnitt 6.1 genannten sonstige Bestandteile.*

### **Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen**

#### **Ältere Personen**

*Wegen der allgemeinen Sturzgefahr bei älteren Personen sollte Daridorexant in dieser Population mit Vorsicht angewendet werden, obwohl in klinischen Studien keine Zunahme der Sturzhäufigkeit unter Daridorexant im Vergleich zu Placebo beobachtet worden ist. Bei Patienten über 75 Jahren sollte QUVIVIQ mit Vorsicht angewendet werden, da die für diese Population verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit begrenzt sind.*

#### **ZNS-dämpfende Wirkungen**

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

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

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

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

*Bei der Anwendung von Daridorexant kann eine Schlafparalyse, d. h. eine bis zu mehreren Minuten dauernde Unfähigkeit, sich während des Schlaf-Wach-Übergangs zu bewegen oder zu sprechen, sowie hypnagoge/hypnopompe Halluzinationen, einschließlich eindringlicher und verstörender Wahrnehmungen, auftreten, hauptsächlich in den ersten Wochen der Behandlung (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).*

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

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

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

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

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

### **Patienten mit psychiatrischen Begleiterkrankungen**

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

### **Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion**

*Daridorexant führte weder bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer obstruktiver Schlafapnoe (OSA) noch bei Patienten mit mittelschwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zu einer Erhöhung der Häufigkeit von Apnoe-/Hypopnoe-Ereignissen und führte auch nicht zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung. Daridorexant wurde bei Patienten mit schwerer OSA (Apnoe-Hypopnoe-Index  $\geq 30$  Ereignisse pro Stunde) oder schwerer COPD (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 (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).*

### **Sonstige Bestandteile**

#### **Natrium**

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

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



## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.8
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.10
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.18</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
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.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.15

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AVP	Apothekenverkaufspreis
BSC	Best supportive Care
CBT	Cognitive behavioral therapy (kognitive Verhaltenstherapie)
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)
NHWS	EU National Health and Wellness Survey
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 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].

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) davon ausgegangen, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten nicht auf eine kognitive Verhaltenstherapie (CBT) angesprochen haben oder diese für sie nicht geeignet ist oder diese bei ihnen nicht durchführbar ist.

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 liegende Erkrankungen / Begleiterkrankung(en) (z. B. Depression) optimal behandelt werden.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht ein hoher 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 Abhängigkeitsentwicklung vermieden werden.

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

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 2020			83 155 031
1	erwachsene Bevölkerung in Deutschland 2020	83,50	69 434 451
2	Patientinnen und Patienten mit Insomnie	0,012–0,316	8332–219 413
3	Patientinnen und Patienten mit medikamentöser Behandlung	22,1–35	1841–76 794
4	Hochrechnung auf das Jahr 2022	–	2159–90 067
5	GKV-Zielpopulation	87,8	1896–79 079

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

#### Schritt 1: Erwachsene Bevölkerung in Deutschland 2020

Auf der Basis von altersspezifischen Bevölkerungsangaben aus den Ergebnissen der Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamtes leitet der pU einen Anteilswert von 83,50 % der erwachsenen Bevölkerung ab und überträgt diesen auf die Bevölkerungszahl Deutschlands im Jahr 2020 (83 155 031) [2]. Als Ergebnis weist der pU eine Anzahl von 69 434 451 Erwachsenen aus.

#### Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Insomnie

Der pU zieht 2 Angaben aus einem Gesundheitsreport der Barmer mit dem Schwerpunktthema Schlafstörungen [3] 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 [3].

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 einer Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung 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

Arbeitsunfähigkeit 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 8332 bis 219 413 Patientinnen und Patienten aus.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit medikamentöser Behandlung**

Der pU ermittelt in diesem Schritt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit chronischer Insomnie, die eine medikamentöse Behandlung erhalten. Hierzu zieht er 2 Publikationen heran.

Den Anteilswert der unteren Grenze (22,1 %) entnimmt der pU einem Gesundheitsreport der DAK-Gesundheit [4]. Dieser basiert auf Abrechnungsdaten der DAK-Gesundheit aus dem Jahr 2015. Gemessen wurde der Anteil von Versicherten mit Schlafmittelverordnung unter Versicherten mit einer ambulant diagnostizierten Schlafstörung.

Den Anteilswert der oberen Grenze (35 %) entnimmt der pU einem Abstract für einen Kongressbeitrag von Heidbreder et al. [5]. Die Auswertung basiert auf Befragungsdaten der deutschen Teilnehmenden des EU National Health and Wellness Survey (NHWS) für das Jahr 2020. Hiervon wurden diejenigen Studienteilnehmenden mit einer selbst-berichteten sowie ärztlich bestätigten Insomnie und gleichzeitig „ohne weitere Schlafprobleme“ herangezogen, die eine medikamentöse Therapie zur Behandlung einer Insomnie erhalten (N = 138). Der vom pU herangezogene Anteilswert umfasst von diesen Studienteilnehmenden diejenigen, die angaben, mit Benzodiazepinen oder Z-Substanzen behandelt zu werden.

Den Anteilswert der unteren und oberen Grenze multipliziert der pU jeweils mit der Anzahl aus Schritt 2 und weist als Ergebnis eine Anzahl von 1841 bis 76 794 Patientinnen und Patienten aus.

### **Schritt 4: Hochrechnung auf das Jahr 2022**

Der pU gibt an, auf Basis von Angaben des o.g. Gesundheitsreports der DAK-Gesundheit [4] zur Behandlungsprävalenz der nichtorganischen Insomnie (F51.0) der Jahre 2010 und 2015 eine jährliche Steigerungsrate von 3,24 % zu ermitteln. Hiermit rechnet er die Patientenzahlen aus Schritt 3 (Patientinnen und Patienten mit medikamentöser Behandlung) hoch auf das Jahr 2022, wobei er davon ausgeht, dass die Patientenzahlen aus Schritt 3 sich auf das Jahr 2017

beziehen. Als Ergebnis weist der pU eine Anzahl von 2159 bis 90 067 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation für Deutschland im Jahr 2022 aus.

### **Schritt 5: GKV-Zielpopulation**

Der pU ermittelt einen GKV-Anteil von 87,8 % [2,6] und multipliziert diesen mit den Patientenzahlen aus Schritt 4. Als Ergebnis weist der pU eine Anzahl von 1896 bis 79 079 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation aus.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Die vom pU ermittelte Patientenzahl der unteren Grenze ist trotz gegenläufiger Effekte insgesamt unterschätzt. Die Angabe des pU zur oberen Grenze der Patientenzahl ist unsicher. Die maßgeblichen Gründe für die Bewertung der Patientenzahlen werden im Folgenden dargestellt.

#### **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. Letztere Definition findet sich auch in der ICD-11 zur chronischen Insomnie, bei der die Unterscheidung zwischen organischer und nichtorganischer Insomnie entfällt. 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. 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 [4] 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 in der Zielpopulation ergeben.

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 Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung 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 Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung 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 IDSIQ).

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

### **Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit medikamentöser Behandlung**

Der pU schränkt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Insomnie abweichend von den Vorgaben des G-BA auf diejenigen mit einer medikamentösen Behandlung ein. Gemäß G-BA gilt für die vom Anwendungsgebiet von Daridorexant umfassten Patientinnen und Patienten, dass diese nicht auf eine CBT angesprochen haben oder diese für sie nicht geeignet oder nicht durchführbar ist. Der pU berücksichtigt dieses Kriterium zwar nicht in seiner Herleitung, allerdings ist den Empfehlungen der S3-Leitlinie [7] zu entnehmen, dass eine CBT die erste Behandlungsoption darstellen soll und eine medikamentöse Therapie angeboten werden kann, wenn die CBT nicht hinreichend effektiv war oder nicht durchführbar ist. Somit ist anzunehmen, dass eine medikamentöse Behandlung vor allem für diejenigen Patientinnen und Patienten angeboten wird, für die eine CBT nicht hinreichend effektiv war oder nicht durchführbar ist. Das Vorgehen des pUs ist somit grundsätzlich nachvollziehbar. Es bleiben jedoch Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, z. B. diejenigen, bei denen eine CBT nicht hinreichend effektiv war oder nicht durchführbar ist und die im Betrachtungsjahr (noch) keine medikamentöse Therapie erhalten haben.

Darüber hinaus ist für den Anteilswert der unteren Grenze (22,1 % aus dem Gesundheitsreport der DAK-Gesundheit [4]) anzumerken, dass sich dieser auf Versicherte mit der Diagnose einer Schlafstörung bezieht. Wenn man stattdessen auf Grundlage derselben Quelle die entsprechende Angabe zu Versicherten mit der Diagnose Insomnie heranzieht, ergibt sich ein höherer Anteilswert. Dies führt zu einer Unterschätzung der Untergrenze.

Für den Anteilswert der oberen Grenze (35 % aus dem Abstract von Heidebreder et al. [5]) ist anzumerken, dass sich dieser auf Patientinnen und Patienten bezieht, die aufgrund ihrer Insomnie mit Benzodiazepinen oder Z-Substanzen behandelt werden von denjenigen mit einer medikamentösen Therapie. Zum einen kommen für eine medikamentöse Therapie der Insomnie neben den o. g. Wirkstoffklassen auch weitere infrage. Zum anderen überträgt der pU den Anteilswert auf Patientinnen und Patienten mit Insomnie. Ermittelt man stattdessen anhand derselben Quelle den Anteil der Patientinnen und Patienten mit medikamentöser Therapie von denjenigen mit einer Insomnie (und ohne andere Schlafprobleme), ergibt sich ein niedrigerer Anteilswert.



#### Zu Schritt 4: Hochrechnung auf das Jahr 2022

Der pU gibt an, eine jährliche Steigerungsrate (3,24 %) für die Prävalenz der Insomnie auf Basis von Häufigkeitsangaben der Jahre 2010 (106 929) bis 2015 (125 399) zu ermitteln. Es ist jedoch nicht nachvollziehbar, woher diese Angaben stammen.

#### II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU liefert Angaben zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in 2 Subgruppen. Diese Angaben werden jedoch nicht kommentiert, da – abweichend von den Angaben des pU – in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert wurden.

#### 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 [4] eine jährliche Steigerungsrate von 3,24 % zu ermitteln. Der pU nimmt an, dass sich dieser Trend in den nächsten Jahren fortschreiben wird. Es ist jedoch nicht nachvollziehbar, woher die Angaben stammen, auf deren Basis der pU die jährliche Steigerungsrate ermittelt (siehe auch Abschnitt II 1.3.2 Bewertung zu Schritt 4).

#### 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 <sup>a</sup>	Kommentar
Daridorexant	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 <sup>b</sup>	1896–79 079	Die Angabe des pU zur unteren Grenze der Patientenzahl ist unterschätzt und die zur oberen Grenze der Patientenzahl ist unsicher.
a. Angaben des pU b. Gemäß Fachinformation zu Daridorexant [1] handelt es sich um Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. CBT: kognitive Verhaltenstherapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## **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 folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

Medikamentöse Kurzzeittherapie mit kurz wirksamen

- Benzodiazepinen oder
- Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten,

gefolgt von Best supportive Care (BSC).

Der G-BA weist darauf hin, dass unter einer Kurzzeittherapie eine Behandlungsdauer von bis zu 4 Wochen verstanden wird, dabei ist die jeweilige zugelassene Anwendungsdauer der Arzneimittel zu beachten.

Für die Wirkstoffgruppe der Benzodiazepine macht der pU Angaben zu den 5 Wirkstoffen Flunitrazepam, Flurazepam, Temazepam, Triazolam sowie Nitrazepam. Alle eben genannten Wirkstoffe sind laut Fachinformationen [8-12] zugelassen zur Kurzzeittherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Allerdings existieren in der Wirkstoffgruppe weitere Wirkstoffe (beispielsweise Lendormin [13]), die der pU jedoch nicht berücksichtigt. Für die Wirkstoffgruppe der Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten macht der pU Angaben zu den 3 Wirkstoffen Zolpidem, Zopiclon und Eszopiclon in der medikamentösen Kurzzeittherapie. Diese inhaltliche Operationalisierung ist plausibel.

Der pU macht für BSC Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und Angaben zu den Kosten der CBT jeweils im Format von Einzelsitzungen, Gruppensitzungen und als digitale Anwendung. Da die Kosten von BSC patientenindividuell unterschiedlich sind, wird auf eine Bewertung der Angaben des pU hierzu verzichtet.

Der pU stellt zudem Kosten einer optimierten Standardtherapie dar. Da eine optimierte Standardtherapie nicht Bestandteil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist, werden diese Angaben nicht kommentiert.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Für Daridorexant sollte die Behandlungsdauer gemäß Fachinformation [1] 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. Für Daridorexant geht der pU von einer maximalen Behandlungsdauer von 4 Wochen aus.

Dies entspricht den Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III (Stand: 08.11.2022). Demnach sind Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) zur Behandlung von Schlafstörungen für eine Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen verordnungsfähig. Eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung ist nur in medizinisch begründeten Einzelfällen möglich [14].

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Flunitrazepam, Flurazepam, Temazepam, Nitrazepam, Triazolam, Zolpidem, Zopiclon und Eszopiclon entsprechen den Fachinformationen [8-12,15-17]. Für Triazolam beträgt die maximale Behandlungsdauer demnach 2 Wochen [11] und für alle weiteren Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie 4 Wochen [8-10,12,15-17].

Die Wirkstoffe Flunitrazepam, Flurazepam, Temazepam und Nitrazepam, Zolpidem, Zopiclon und Eszopiclon sind nur in bestimmten Situationen länger als 4 Wochen anwendbar, jedoch nicht ohne eine erneute Beurteilung des Zustandsbildes einer Patientin bzw. eines Patienten [8-10,12,15-17].

## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Daridorexant, Flurazepam, Zolpidem und Zopiclon entsprechen den Fachinformationen [1,9,15,16].

Für Flunitrazepam, Flurazepam, Temazepam und Nitrazepam, Zolpidem, Zopiclon und Eszopiclon ist zu berücksichtigen, dass die maximale Behandlungsdauer gemäß Fachinformationen [8-10,12,15,16] eine Absetzphase umfasst, die individuell anzupassen ist. Daher ist anzunehmen, dass der Verbrauch für diese Wirkstoffe in dieser Phase regelhaft geringer, jedoch nicht quantifizierbar ist.

Für Flunitrazepam setzt der pU eine Dosierung von 1 mg an. Laut Fachinformation umfasst die empfohlene Tagesdosis für Flunitrazepam jedoch eine Spanne von 0,5 mg bis 1 mg [8], die für den Verbrauch anzusetzen ist. Da Flunitrazepam laut Lauer-Taxe (Stand: 15.11.2022) nur in der vom pU angesetzten Packung verfügbar ist (Wirkstärke von 1 mg, 20 Stück), ist eine Teilung der Tabletten notwendig, um eine Zieldosis von 0,5 mg zu erreichen. Dabei handelt es sich laut Fachinformation um teilbare Tabletten [8].

Für Flurazepam setzt der pU eine Dosierung von 13,71 mg an, da gemäß Fachinformation diese Dosierung den Regelfall abbildet [9].

Für Temazepam setzt der pU eine Dosierung von 20 mg an. Der Fachinformation ist jedoch eine Spanne der Dosierung von 10 mg bis 20 mg Temazepam zu entnehmen [10]. Des Weiteren setzt der pU einen Verbrauch von 2 Packungen der Wirkstärke 20 mg zu je 20

Weichkapseln an. Wirtschaftlicher wäre, wenn 1 Packung mit 20 Weichkapseln und 1 Packung mit 10 Weichkapseln jeweils in der Wirkstärke von 20 mg angesetzt werden.

Für Triazolam setzt der pU eine Dosierung von 0,25 mg an. Der Fachinformation ist jedoch eine Spanne der Dosierung von 0,125 mg bis 0,25 mg zu entnehmen [11].

Für Nitrazepam setzt der pU eine Dosierung von 5 mg an. Der Fachinformation ist jedoch eine Spanne der Dosierung von 2,5 mg bis 5 mg zu entnehmen [12]. Da die niedrigste verfügbare Wirkstärke von Nitrazepam laut Lauer-Taxe (Stand:15.11.2022) 5 mg sind, ist eine Teilung der Tabletten notwendig, um eine Zieldosis von 2,5 mg zu erreichen. In der Wirkstärke zu 5 mg handelt es sich laut Fachinformation um teilbare Tabletten [12]. Somit ist bei der Dosierung von 2,5 mg nur 1 Packung anstatt 2 Packungen notwendig bei einer Behandlungsdauer von 4 Wochen.

Für Eszopiclon setzt der pU eine Dosierung von 2 mg an. Der Fachinformation ist außerdem eine Anfangsdosis von 1 mg zu entnehmen, die auf bis zu 3 mg erhöht werden kann [17]. Hieraus ergibt sich eine Spanne der Dosierung von 1 mg bis 3 mg.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU geben weitgehend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2022, dem Datum der erstmaligen Listung von Daridorexant, wieder. Dabei ist zu beachten, dass der pU für die Wirkstoffe Flurazepam, Temazepam, Nitrazepam, Zolpidem und Zopiclon, bei denen der Apothekenverkaufspreis (AVP) niedriger ist als der Festbetrag, den AVP anstelle des Festbetrages ansetzt. Entsprechend setzt der pU für diese Wirkstoffe keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrages an. Bei Heranziehen des Festbetrages und eines darauf basierenden Herstellerrabattes ergeben sich für die genannten Wirkstoffe geringfügig abweichende Kosten.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [1,8-12,15-17] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Daridorexant Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 298,50 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Für die Wirkstoffgruppe der Benzodiazepine ermittelt der pU für den Wirkstoff Flurazepam die niedrigsten Jahrestherapiekosten. Diese beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angabe des pU ist in der Größenordnung plausibel. Es ist jedoch der Festbetrag anzusetzen und ein Herstellerrabatt auf Basis dieses Festbetrages.

Die Jahrestherapiekosten für Nitrazepam beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Für die auf Basis der vom pU angesetzten Dosierung von 5 mg pro Behandlung ist die Angabe des pU in der Größenordnung plausibel. Es ist jedoch der Festbetrag anzusetzen und ein Herstellerrabatt auf Basis dieses Festbetrages. Bei Berücksichtigung einer Dosierung von 2,5 mg als untere Grenze einer Spanne (siehe Abschnitt II 2.2) ergeben sich entsprechend niedrigere Jahrestherapiekosten und Nitrazepam stellt auf Basis einer Dosierung von 2,5 mg den kostengünstigsten Wirkstoff dar.

Der kostenintensivste Wirkstoff der Benzodiazepine unter den vom pU angegebenen Wirkstoffen ist Flunitrazepam. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angabe des pU ist plausibel.

Für die Wirkstoffgruppe der Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten ist Eszopiclon der kostengünstigste Wirkstoff unter den vom pU angegebenen Wirkstoffen. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Der Angabe des pU liegt eine Dosierung von 2 mg zugrunde. Es ist jedoch eine Spanne von 1 mg bis 3 mg anzusetzen (siehe Abschnitt II 2.2) und die Jahrestherapiekosten können somit in der Untergrenze niedriger liegen. Der kostenintensivste Wirkstoff unter den vom pU angegebenen Wirkstoffen ist Zolpidem. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angabe des pU ist in der Größenordnung plausibel. Es ist jedoch der Festbetrag anzusetzen und ein Herstellerrabatt auf Basis dieses Festbetrages.

Für BSC sind die Kosten 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 (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Daridorexant	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 <sup>b</sup>	298,50	0	0	298,50	Die Angaben sind plausibel.
medikamentöse Kurzzeittherapie mit kurzwirksamen Benzodiazepinen, gefolgt von BSC	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 <sup>b</sup>	15,47 <sup>c</sup> –25,21 <sup>d</sup> + Kosten für BSC	0	0	15,47 <sup>c</sup> – 25,21 <sup>d</sup> + Kosten für BSC	Der pU ermittelt für eine Kurzzeittherapie mit Benzodiazepinen die niedrigsten Kosten für Flurazepam und die höchsten Kosten für Flunitrazepam. Seine Angaben sind für die untere Grenze überschätzt, da sich für Nitrazepam bei Berücksichtigung der Dosierungsspanne laut Fachinformation [12] für die untere Grenze geringere Jahrestherapiekosten ergeben. Für die obere Grenze sind die Angaben plausibel. Für BSC sind die entstehenden Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
medikamentöse Kurzzeittherapie mit kurzwirksamen Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten, gefolgt von BSC	siehe oben	12,70 <sup>e</sup> –25,42 <sup>f</sup> + Kosten für BSC	0	0	12,70 <sup>e</sup> –25,42 <sup>f</sup> + Kosten für BSC	Der pU ermittelt für eine Kurzzeittherapie mit kurzwirksamen Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten die niedrigsten Kosten für Eszopiclon und die höchsten Kosten für Zolpidem. Seine Angaben sind für die untere Grenze überschätzt, da sich für Eszopiclon bei Berücksichtigung der Dosierungsspanne laut Fachinformation [17] geringere Jahrestherapiekosten ergeben können. Für die obere Grenze sind die Angaben des pU in der Größenordnung plausibel. Für BSC sind die entstehenden Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich.

a. Angaben des pU

b. Gemäß Fachinformation zu Daridorexant [1] handelt es sich um Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.

c. Es handelt sich um die Kosten von Flurazepam auf der Basis einer Dosierung von 13,71 mg.

d. Es handelt sich um die Kosten von Flunitrazepam auf der Basis einer Dosierung von 1 mg.

e. Es handelt sich um die Kosten von Eszopiclon auf der Basis einer Dosierung von 2 mg.

f. Es handelt sich um die Kosten von Zolpidem auf der Basis einer Dosierung von 10 mg.

BSC: Best supportive Care; CBT: kognitive Verhaltenstherapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

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



### II 3 Literatur

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

1. Idorsia Pharmaceuticals Deutschland. QUVIVIQ 25 mg/50 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 17.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Destatis, Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen [online]. 2021 [Zugriff: 11.11.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland.html>.
3. Grobe TG, Steinmann S, Gerr J. BARMER Gesundheitsreport 2019: Schlafstörungen [online]. 2019. URL: <https://www.barmer.de/resource/blob/1024158/be5371374ee8e7463bb077cb6567b843/barmer-gesundheitsreport-2019-data.pdf>.
4. Marschall J, Hildebrandt S, Sydow H et al. DAK-Gesundheitsreport 2017 [online]. 2017. URL: <https://www.dak.de/dak/download/gesundheitsreport-2017-2108948.pdf>.
5. Heidbreder A, Kunz D, Young P et al. Real-world data on persons self-reporting an insomnia diagnosis by a physician in Germany: Results of a pre-planned subgroup analysis of the EU National Health and Wellness Survey (NHWS) [unveröffentlicht]. 2022.
6. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 11.11.2022]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/Januar\\_2022\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_2022_bf.pdf).
7. Riemann D, Baum E, Cohrs S et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016. Somnologie 2017; 21: 2-44. <https://dx.doi.org/10.1007/s11818-016-0097-x>.
8. Cheplapharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Rohypnol (Flunitrazepam) 1 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 11.11.2022]. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/ed5ee750-34eb-4a27-9f18-fb4eafc94280.pdf>.
9. Esteve Pharmaceuticals GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) ESTEVE Flurazepam real [online]. 2021 [Zugriff: 11.11.2022]. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/c60f3b4a-5ea1-4a9a-bf08-630338ab8ad6.pdf>.

10. AbZ Pharma GmbH. Fachinformation Temazep-CT 10 mg Kapseln (Temazepam) [online]. 2018 [Zugriff: 11.11.2022]. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/9e77e6d0-344f-4486-a39e-e680e372995e.pdf>.
11. Pfizer. Halcion [online]. 2022 [Zugriff: 20.12.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Aliud Pharma GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) ALIUD PHARMA Nitrazepam AL 5/10 [online]. 2018 [Zugriff: 11.11.2022]. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/e2ecad4f-fc20-46e4-aa92-3381bb9e4819.pdf>.
13. Boehringer Ingelheim. Lendormin 0,25 mg Tabletten [online]. 2018 [Zugriff: 13.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) - Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse (Stand: 8. November 2022) [online]. 2022 [Zugriff: 04.01.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/16/>.
15. AbZ Pharma GmbH. Fachinformation Zolpidem-CT 5 mg Filmtabletten [online]. 2018 [Zugriff: 11.11.2022]. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/c269e681-f39a-4736-a948-1c28dd774cd1.pdf>.
16. A Pharma GmbH. Fachinformation Zopiclon - 1 A Pharma 7,5 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 11.11.2022]. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/f243b1e5-dae7-4f7c-b011-be87125df0b4.pdf>.
17. Hennig Arzneimittel GmbH Co K. G. Fachinformation Lunivia [online]. 2021 [Zugriff: 11.11.2022]. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/e09d28c2-fe93-41bf-a0a8-20fcf562f784.pdf>.