

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Daridorexant
Insomnie**

Berlin, den 7. März 2023

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Daridorexant (Insomnie) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1512,

Auftrag: A22-123, Version 1.0, Stand:08.02.2023:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6258/2022-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Daridorexant_D-891.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2022-11-15-D-891:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/900/>

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| TEIL 1: Allgemeine Aspekte | 4 |
| Arzneimittel..... | 4 |
| TEIL 2: Spezifische Aspekte | 4 |
| Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)..... | 4 |
| Bewertung der AkdÄ..... | 5 |
| Informationsbeschaffung und Studienpool: Studien 201 und 301 | 7 |
| Bewertung der AkdÄ..... | 7 |
| Evidenztransfer: Studie 301 auf Studie 201 | 8 |
| Endpunkte: Studie 201 | 9 |
| Nutzen..... | 9 |
| Schaden..... | 10 |
| Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 10 |
| Bewertung des IQWiG | 10 |
| Bewertung der AkdÄ..... | 11 |
| Fazit | 12 |
| Literaturverzeichnis | 12 |

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Mit Daridorexant steht ein weiterer Wirkstoff zur Behandlung von Schlafstörungen zur Verfügung. Es ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Insomnie, deren Symptome seit mindestens drei Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.

Daridorexant ist ein dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist, der sowohl auf Orexin-1- als auch auf Orexin-2-Rezeptoren und mit gleicher Potenz auf beide wirkt. Die Orexin-Neuropeptide (Orexin A und Orexin B) wirken auf die Orexin-Rezeptoren und fördern die Wachheit. Daridorexant antagonisiert die Aktivierung der Orexin-Rezeptoren durch die Orexin-Neuropeptide, verringert somit die Wachheit und erleichtert das Einschlafen, ohne das Verhältnis der Schlafphasen zu verändern (wie mittels elektroenzephalographischer Aufzeichnung bei Nagetieren oder Polysomnographie bei Patientinnen und Patienten mit Insomnie untersucht) (1).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.5–I.6; S. I.10–I.11]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daridorexant

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|--|---|
| Erwachsene mit Schlaflosigkeit – charakterisiert durch Symptome, die seit mindestens drei 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 mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten , gefolgt von BSC ^f |

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

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

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 (kognitive Verhaltenstherapie) 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.

d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet sowohl Patientinnen und Patienten mit als auch Patientinnen und Patienten ohne Begleit-erkrankungen umfasst sind. Es wird vorausgesetzt, dass die zu Grunde liegende Erkrankung/Begleiterkrankung(en) (z. B. Depression) optimal behandelt werden.

e. Unter einer Kurzzeittherapie wird eine Behandlungsdauer von bis zu vier Wochen verstanden, dabei ist die jeweilige zugelassene Anwendungsdauer der Arzneimittel zu beachten.

f. Als BSC (Best Supportive Care) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Bewertung der AkdÄ

Die Gültigkeit der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Insomnie bei Erwachsenen“ (2) ist zwar zum 31.12.2022 abgelaufen und derzeit in Überarbeitung, spiegelt aber weiterhin den aktuellen Therapiestandard wider. Die Empfehlungen dieser Leitlinie und die maßgeblichen europäischen und US-amerikanischen Leitlinien (3;4) sehen vor, dass vor einer medikamentösen Behandlung einer Insomnie nicht-medikamentöse Maßnahmen durchgeführt werden. Hierzu zählen vorrangig (Empfehlung Klasse A) eine Behandlungsstrategie nach den Konzepten einer kognitiven Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I), die unter anderem Psychoedukation und die Aufklärung und Einübung von Maßnahmen der Schlafhygiene beinhaltet. Nur wenn diese Maßnahmen erfolglos waren (oder nicht durchführbar sind), kann eine vorübergehende (bis vier Wochen) medikamentöse Behandlung eingeleitet werden (Empfehlung Klasse A). Kurzwirksame Benzodiazepine (u. a. Temazepam, Triazolam, Alprazolam, Clonazepam, Lorazepam) oder Nicht-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten (Zolpidem, Zopiclon, Eszopiclon und Zaleplon) sind hierfür geeignete Wirkstoffe (5). Der pharmazeutische Unternehmer (pU) wählte als medikamentösen Vergleich eine vierwöchige Therapie mit Zolpidem. Die vorgegebene ZVT des G-BA entspricht somit dem derzeit anerkannten Standard.

Der pU teilt die Fragestellung des G-BA in 2 Fragestellungen auf (A1 und A2), wobei A1 der des G-BA entspricht und A2 für Patientinnen und Patienten gelten soll, „die grundsätzlich keine Arzneimittel verordnet bekommen“.

Die Fragestellung A2 des pU ist nicht nachvollziehbar. Im Modul 4A des pU (S. 58) heißt es dazu: „Die Fragestellung A2 bezieht sich auf Erwachsene mit chronischer insomnischer Störung, die grundsätzlich keine Arzneimittel verordnet bekommen. In diesem Fall ist davon auszugehen, dass Erwachsene mit chronischer insomnischer Störung durch die Behandelnden eine optimierte nicht-medikamentöse Behandlung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit erhalten, einschließlich Maßnahmen der Schlafhygiene und/oder der KVT-I.“ [Dossier pU, Modul 4A, S. 58]

1. Für Patientinnen und Patienten, die „grundsätzlich keine Arzneimittel verordnet bekommen“, stellt sich die Frage eines Zusatznutzens gegenüber einer optimierten nicht-medikamentösen Behandlung nicht, da diese Patientinnen und Patienten per definitionem „grundsätzlich keine Arzneimittel verordnet bekommen“.
2. Dass die Patientinnen und Patienten in Studie 301 eine „optimierte nicht-medikamentöse Behandlung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit erhalten, einschließlich Maßnahmen der Schlafhygiene und/oder der KVT-I“ erhalten haben, geht nicht eindeutig aus dem Protokoll hervor bzw. wird gar nicht dokumentiert.

Bei Studie 201 waren Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die in den vier Wochen zuvor KVT-I erhalten hatten. In Modul 4A des pU (S. 123) heißt es zur KVT-I lediglich: „Maßnahmen zur Schlafhygiene wurden entsprechend der lokalen Praxis durchgeführt; eine CBT(kognitive Verhaltenstherapie)-I war während der Studiendauer nicht verfügbar.“ Weitere Auskünfte darüber, ob z. B. früher (> 4 Wochen vor Studienbeginn) eine KVT-I durchgeführt/angeboten wurde oder nicht möglich/nicht erfolgreich war, bietet der pU nicht. Auch über die lokal tatsächlich durchgeführten „Maßnahmen zur Schlafhygiene“ bietet der pU keine weiteren Informationen (keine Vorgaben für die Zentren; keinerlei Dokumentation der tatsächlichen Durchführung etc.). [Dossier pU, Modul 4A, S. 123]

In der Studie 201 ist somit die ZVT nicht umgesetzt.

Bei Studie 301 wird im Protokoll ebenfalls nicht weiter darauf eingegangen, ob bei den Patientinnen und Patienten eine KVT-I durchgeführt/angeboten wurde oder nicht möglich/nicht erfolgreich war. In Modul 4A des pU (S. 123) heißt es hier zur KVT-I lediglich: „Maßnahmen zur Schlafhygiene wurden durchgeführt; eine KVT-I konnte nach Studienbeginn fortgeführt werden, wenn diese bereits vor Einschluss in die Studie eingeleitet worden war.“ Der pU bietet jedoch keine weiteren Informationen über die lokal tatsächlich durchgeführten „Maßnahmen zur Schlafhygiene“, jegliche Dokumentation fehlt. Ob hier eine Behandlung im Sinne von BSC (Best Supportive Care) stattgefunden hat, bleibt unklar. [Dossier pU, Modul 4A, S. 123]

In der Studie 301 ist die ZVT ebenfalls nicht umgesetzt.

Die vom IQWiG geäußerte Kritik, dass die Vorbedingung für den Einsatz von Zolpidem – eine erfolglose (oder nicht durchführbare) kognitive Verhaltenstherapie – nicht beachtet wurde, ist somit formal zutreffend. Eine vorhergehende nicht-medikamentöse Behandlung (bzw. die Dokumentation, dass diese nicht durchführbar war) war keine Vorbedingung zur Teilnahme an den vom pU vorgelegten Studien 201 und 301. Hierdurch ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse stark beeinträchtigt. Eine konsequente Vorbehandlung mit kognitiver Verhaltenstherapie hätte zu einer anderen Studienpopulation von Patientinnen und Patienten mit schwer zu behandelnder Insomnie (Non-Response auf kognitive Verhaltenstherapie) geführt. Es ist unsicher, welche Unterschiede zwischen Daridorexant und der ZVT in einer solchen therapieresistenten Studienpopulation nachweisbar gewesen wären.

Das Studiendesign bildet aber durchaus die Behandlungsrealität ab, da trotz anderweitigem Therapiestandard und Leitlinien-Empfehlungen ein relevanter Teil der Patientinnen und Patienten mit Insomnie ohne vorhergehende nicht-medikamentöse Behandlung eine Arzneimitteltherapie erhält. Es ist fraglich, ob die Schlussfolgerung des IQWiG, aufgrund dieses Mangels die Studie 201 gar nicht zu berücksichtigen, angemessen ist, oder ob die Studienergebnisse nicht doch gewisse Rückschlüsse auf einen möglichen Zusatznutzen von Daridorexant auch in einer leitliniengerecht behandelten Patientenpopulation zulassen. Ein solcher Rückschluss wäre selbstverständlich mit Unsicherheit behaftet.

Ergänzend ist aus klinischer Sicht anzumerken, dass Psychotherapieplätze in Deutschland nur eingeschränkt oder mit mehrmonatigen Wartezeiten verfügbar sind, und dass kognitive Verhaltenstherapie in der Versorgungsrealität nur selten ausschließlich aufgrund der Diagnose Insomnie durchgeführt wird. Es erscheint daher wenig realistisch, dass sich in einem vertretbaren Zeitrahmen ausreichend Patientinnen und Patienten rekrutieren lassen, die an Schlafstörungen leiden, eine KVT-I durchgeführt und von dieser nicht ausreichend profitiert haben. Die Machbarkeit einer Studie mit einem derartigen Design wäre fraglich. Dies gilt auch für das Alternativszenario, nach dem als Teil der Studie zunächst alle Patientinnen und Patienten mit KVT-I zu behandeln wären. Dies würde einen erheblichen Einsatz an personellen Ressourcen erfordern. In einem derartigen Design würde sich möglicherweise ein schwer auflösbarer Zielkonflikt ergeben, nach dem die KVT-I im Rahmen der Studie den Probandinnen und Probanden helfen soll, zugleich aber in ausreichender Zahl Non-Responder produzieren soll, die dann an der eigentlichen Studie teilnehmen können. Machbarkeit

und Verhältnismäßigkeit sollten bei den Anforderungen an das Studiendesign nicht unberücksichtigt bleiben.

Informationsbeschaffung und Studienpool: Studien 201 und 301

Bewertung der AkdÄ

Der pU legt für die Nutzenbewertung die doppelblinden, randomisierten Parallelgruppenstudien 201 und 301 vor (Studiendaten siehe oben unter „Fragestellung der Dossierbewertung und ZVT“). [IQWiG Dossierbewertung, S. I.7-I.8; S. I.12-I.13]

Studie 201 ist eine randomisierte, placebokontrollierte Dosisfindungsstudie mit vier Dosierungen von Daridorexant (5–50 mg/Tag) und Zolpidem (10 mg/Tag) als Komparator. Dementsprechend ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten im 50-mg-Arm relativ klein (n = 61).

Die Studie 301 ist eine reine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit zwei Dosierungen von Daridorexant (25 und 50 mg/Tag).

In die Studie 201 wurden Erwachsene im Alter von 18 bis 64 Jahren eingeschlossen, in die Studie 301 auch ältere Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre mit Schlafstörungen entsprechend den Kriterien des DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edition)) mit einem ISI-Wert von mindestens 15. Es wurden sowohl selbst berichtete als auch durch Polysomnografie objektivierte Parameter (z. B. Einschlafzeit (LPS) ≥ 20 Minuten, Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) ≥ 30 Minuten) zur Bestätigung einer zumindest moderaten Schlafstörung herangezogen.

Ausschlusskriterien waren u. a. suizidales Verhalten in der Anamnese, Suizidgedanken, instabiler Gesundheitszustand, erhebliche medizinische Störungen (z. B. Depressionen oder Angstzustände), Alkohol- oder Drogenabusus, hoher Koffein- oder Tabak-Konsum, Restless-Legs-Syndrom, Narkolepsie, schlafbezogene Atmungsstörungen, ausgeprägtes Tages schläfrigkeit. In der Studie 201 wurden zudem Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die innerhalb eines Monats vor Studienbeginn CBT wegen Schlafstörungen erhielten. Auch während der Studie war eine CBT nicht erlaubt.

Diese Studienpopulationen, die neben Männern und jungen Patientinnen und Patienten in angemessenem Verhältnis Frauen und alte Patienten einschließt, ist für die Zielgruppe von Daridorexant weitgehend repräsentativ. In der täglichen Praxis bedürfen allerdings auch ältere Patientinnen und Patienten als in Studie 201 und andere, die unter die oben genannten Ausschlusskriterien fallen, einer Therapie.

Die Subgruppenanalysen, Geschlecht, Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre in Studie 301), Schwere der Erkrankung (ISI-Wert: < 22; ≥ 22), Ethnie (lateinamerikanisch; nicht-lateinamerikanisch), Hautfarbe (hell; nicht-hell), Herkunftsregion (Europa; nicht-Europa) sind angemessen. Geschlecht, Alter und Schwere der Erkrankung sind von besonderer Bedeutung, um eine unterschiedliche Wirksamkeit und Verträglichkeit auszuschließen.

Die Behandlungsdauer betrug vier Wochen in Studie 201 und drei Monate in Studie 301. In der Extensionsphase von Studie 301 wurde die Behandlungsdauer auf neun Monate ausgedehnt. Die Behandlungsdauer beider Studien entspricht zunächst den Anforderungen der

Guideline der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die kurzfristige Behandlung der Insomnie (6).

Bei strikter Auslegung entspricht die vierwöchige Behandlungsdauer mit 10 mg Zolpidem pro Tag nicht dem genannten Therapiestandard, da die Behandlung individuell so kurz wie möglich und nur im Maximalfall vier Wochen dauern soll. Allerdings ist eine derartige individuell flexible Handhabung der Therapiedauer in einer randomisierten und doppelblinden Studie nur mit erhöhtem Aufwand umzusetzen.

Ähnliches gilt für die Behandlungsdauer mit der Prüfsubstanz Daridorexant. Die Behandlung soll ebenfalls so kurz wie möglich sein, ist allerdings nicht auf einen festen Zeitraum begrenzt, sondern soll innerhalb von drei Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen daraufhin beurteilt werden, ob eine Weiterverordnung sinnvoll und erforderlich ist. In der Studie 201 war, wie für die ZVT, eine Behandlungsdauer von vier Wochen festgelegt. Auch hier gilt, dass eine individuell flexible Behandlungsdauer in einem randomisierten und doppelblinden Studiendesign schwierig umzusetzen ist. Noch aufwändiger umzusetzen wäre ein Studiendesign, das unter doppelblinden Bedingungen für die Prüfsubstanz einen flexiblen Zeitraum von bis zu drei Monaten und für die ZVT einen flexiblen Zeitraum von bis zu vier Wochen vorsieht. Die Forderung nach einem derartigen Studiendesign ergibt sich aus der entsprechenden Kritik des IQWiG an der Studiendauer (IQWiG Dossierbewertung, S. I.14). Eine solche Forderung erscheint aber realitätsfern. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.14]

Das IQWiG weist darauf hin, dass zum Therapiestandard auch gehört hätte, gegen Ende der vierwöchigen Dauer die Medikation mit Zolpidem schrittweise auszuschleichen. Diese Kritik ist berechtigt. Die Missachtung des schrittweisen Ausschleichens führt zu einem erhöhten Risiko von Entzugssymptomatik und Rebound-Schlaflosigkeit nach dem Absetzen von Zolpidem (die Prüfsubstanz Daridorexant muss gemäß Fachinformation nicht ausgeschlichen werden). Da die Studie methodisch aber ungeeignet ist, beide Wirkstoffe bezüglich des Risikos für Entzugssymptomatik und Rebound-Schlaflosigkeit zu vergleichen, ist das Fehlen eines Ausschleichens nachrangig. Nur am ersten Tag nach Beendigung der Studienmedikation wurden die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer auf Entzugssymptomatik und Verschlechterung des Schlafs untersucht, was deutlich zu kurz ist, um Entzugssymptomatik und Rebound-Schlaflosigkeit zu beurteilen. Laut Beschreibung des Studiendesigns war zwar eine 30-tägige Nachbeobachtungszeit nach Ende der Studienmedikation vorgesehen, jedoch wird nicht beschrieben, in welcher Weise die Probandinnen und Probanden in diesem Zeitraum untersucht wurden, und es werden keine Daten für diesen Zeitraum berichtet.

Evidenztransfer: Studie 301 auf Studie 201

Der „Evidenztransfer“ von der Studie 301 auf die Studie 201 für Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren ist hinfällig, weil: [IQWiG Dossierbewertung, S. I.14]

1. sich die Studie 301 für eine Nutzenbewertung grundsätzlich aus denselben Gründen nicht eignet wie die Studie 201 (keine KVT-I)
2. auch die Studie 201 per se nicht geeignet ist.

Endpunkte: Studie 201

Nutzen

Primärer Endpunkt der vom pU vorgelegten Studie 201 (7) ist die Reduktion der Wachliegezeit ab dem Zeitpunkt des erstmaligen Einschlafens, bezogen auf die beiden Nächte nach Medikationsbeginn im Vergleich zu den beiden Nächten vor Medikationsbeginn, jeweils gemessen in einer Polysomnografie.

Darüber hinaus wurden weitere schlafbezogene Endpunkte untersucht, die sich entweder aus den insgesamt sieben im Verlauf der Studie durchgeführten Polysomnografien ableiten oder aus subjektiven Angaben der Studienpatientinnen und -patienten.

Für die Beurteilung der Wirksamkeit einer Behandlung der Insomnie ist es aber unzureichend, nur nächtliche Schlafparameter zu untersuchen. Mindestens so entscheidend für den Therapieerfolg ist die Tagesbefindlichkeit, etwa bezüglich Müdigkeit oder Einschlafneigung. Hierzu wurden einige subjektive Parameter mittels visueller Analogskalen erhoben, allerdings nur als sekundäre Endpunkte.

Wie oben ausgeführt ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studie 201 auf eine leitliniengerechte Behandlung unsicher.

Am besten schnitt die höchste der vier untersuchten Daridorexant-Dosierungen ab (50 mg zur Nacht), die auch der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation entspricht. Unter dieser Dosierung reduzierte sich der primäre Endpunkt „Reduktion der Wachliegezeit“ um $47,1 \pm 4,2$ Minuten pro Nacht (least squares mean \pm standard error of the mean) vs. $29,9 \pm 4,3$ Minuten unter der ZVT mit 10 mg Zolpidem. Eine Reduktion der nächtlichen Wachliegezeit um im Mittel etwas mehr als 17 Minuten im Vergleich zur ZVT kann als mittelmäßig klinisch relevant eingestuft werden. Am Ende der vierwöchigen Studiendauer betrug der mittlere Unterschied zur ZVT noch 11,5 Minuten ($48,0 \pm 4,1$ vs. $36,5 \pm 4,4$ Minuten). Die Angaben beziehen sich auf die Originalpublikation, die allerdings die Daten zu Daridorexant und Zolpidem nur deskriptiv vergleicht (7). Gemäß dem vom pU vorgelegten Dossier (Modul 4A S. 37) betrug die Reduktion nach vier Wochen 46,97 (Daridorexant-Arm) vs. 37,08 (Zolpidem-Arm) Minuten, was einer Mittelwertdifferenz von 12,1 Minuten mit einem 95 % Konfidenzintervall von 22,4 bis 1,82 ($p = 0,0213$) entspricht. [Dossier pU, Modul 4A, S. 37]

Bezüglich der Einschlaf latenz (Zeitdauer nach Ausschalten des Lichts bis zum ersten Einschlafen) schnitt die ZVT mit Zolpidem numerisch besser ab (Nächte 1 + 2 nach Medikationsbeginn: Reduktion unter Zolpidem um $44,0 \pm 4,7$ vs. Reduktion unter 50 mg Daridorexant um $37,2 \pm 3,8$ Minuten; am Studienende: $45,1 \pm 3,3$ vs. $35,8 \pm 4,3$ Minuten; keine Angaben zur statistischen Signifikanz der Unterschiede). Ein Zusatznutzen von Daridorexant auf die Einschlaf latenz lässt sich somit nicht ableiten.

Bei den subjektiven Angaben auf visuellen Analogskalen ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen 50 mg Daridorexant und 10 mg Zolpidem zur Nacht hinsichtlich morgendlicher Müdigkeit, Tageswachheit und Leistungsfähigkeit während des Tages (7). Die Lebensqualität der Patienten und Patientinnen wurde nicht untersucht. Ein Zusatznutzen von Daridorexant auf die Tagesbefindlichkeit und Lebensqualität lässt sich somit ebenfalls nicht aus der Studie 201 ableiten.

Schaden

Das Sicherheitsprofil von Daridorexant wurde vom IQWiG nicht beurteilt, da die Studien 201 und 301 vom IQWiG als ungeeignet beurteilt wurden (siehe oben). Nach den Angaben im Dossier des pU (Modul 4A S. 38) war das Sicherheitsprofil von Daridorexant günstig und in verschiedenen Parametern besser als das der ZVT mit Zolpidem. Gemäß den Daten der Studie 201 der Originalpublikation (7) erlitten 34 % der Studienteilnehmer in der 50-mg-Daridorexant-Gruppe und 40 % in der Zolpidem-Gruppe mindestens ein TEAE (treatment-emergent adverse event), ein Studienteilnehmer aus der 50 mg-Daridorexant-Gruppe erlitt ein schwerwiegendes TEAE (keiner aus der Zolpidem-Gruppe). Je ein Teilnehmer aus den beiden Gruppen beendete die Studie vorzeitig aufgrund eines TEAE. Tendenziell vorteilhaft schnitt 50 mg Daridorexant gegenüber Zolpidem bei folgenden TEAE (jeweils keine Angaben zur statistischen Signifikanz der Unterschiede) ab: Benommenheit (0 % der 50-mg-Daridorexant-Gruppe; 6,7 % der Zolpidem-Gruppe), Müdigkeit (0 %; 6,7 %), Übelkeit (1,6 %; 6,7 %), Gangunsicherheit (0 %; 3,3 %). Annähernd gleich häufig in beiden Gruppen waren Müdigkeit (6,6 %; 5,0 %) und Kopfschmerz (8,2 %; 10,0 %). Pruritus war unter Daridorexant numerisch etwas häufiger (3,3 %; 0 %). [Dossier pU, Modul 4A, S. 38]

Die Unterschiede in den TEAE sind gering und spezifische TEAE traten auch in der Zolpidem-Gruppe eher selten auf. Allerdings ist die geringe Patientenzahl mit zu berücksichtigen (Daridorexant 61, Zolpidem 60 Patientinnen und Patienten).

In der Literatur wurde (bisher wenige Fälle) von Schlafparalysen, Halluzinationen, Kataplexie-ähnlichen Symptomen, ungewöhnlichem Schlafverhalten (z. B. Schlafwandeln unter Orexin-Rezeptor-Antagonisten) berichtet, ebenso von depressiven Symptomen bis hin zu Suizidalität (8). Die Häufigkeit und Schwere dieser unerwünschten Ereignisse (UE) sind für Daridorexant nicht abschließend zu bewerten (Patientenzahl; Studiendauer). Die Konsequenzen der zahlreichen zu beachtenden Wechselwirkungen ist ebenfalls noch nicht beurteilbar.

Insgesamt kann das Sicherheitsprofil von Daridorexant auf der Basis der bisher erhobenen Sicherheitsdaten noch nicht abschließend bewertet werden.

Als ein möglicherweise entscheidender Vorteil von Daridorexant als Wirkstoff und seiner Klasse der Orexin-Rezeptor-Antagonisten wird ein verringertes oder fehlendes Abhängigkeitspotenzial und ein verringertes oder fehlendes Risiko für Entzugssymptomatik im Vergleich zu Benzodiazepinen und Nicht-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten angenommen. Hierzu ermöglichen die vom pU vorgelegten Studien 201 und 301 allerdings keine Aussage (zu kurze Studiendauer, nur eintägige Nachbeobachtung). Dies könnte potenziell einen erheblichen Zusatznutzen darstellen, dieser muss aber als bisher nicht belegt angesehen werden.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Bewertung des IQWiG

Der pU hat für die Nutzenbewertung von Daridorexant im Vergleich zur ZVT keine geeigneten Daten vorgelegt. Bei der Überprüfung des Studienpools seien keine für die Bewertung

eines Zusatznutzens relevanten Studien im Vergleich zur ZVT identifiziert worden. Diese Ablehnung einer Beurteilung wird dadurch begründet, dass der pU abweichend von der Festlegung des G-BA zwei Fragestellungen (A1 und A2) definiert, von denen nur die Fragestellung A1 derjenigen des G-BA entspricht. In beiden Studien sei die ZVT nicht angemessen umgesetzt worden (siehe oben). Das IQWiG sieht für Daridorexant daher einen Zusatznutzen als nicht belegt an. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.8, I.15 I.16]

Bewertung der AkdÄ

Die vom pU vorgelegte Studie 201 umfasst nur Erwachsene im Alter von 18 bis 64 Jahren. Darüber hinaus wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die innerhalb eines Monats vor Studienbeginn KVT-I erhielten. Ein ergänzender Vergleich der Daridorexant-Medikation mit BSC (bzw. Placebo) war als ZVT nicht vorgesehen, hätte aber zusätzliche Daten zur Sicherheit liefern können.

Bei strikter Auslegung der Vorgaben für die ZVT und strikter Orientierung an den geltenden Behandlungsstandards und den gültigen Leitlinien kann der IQWiG-Bewertung, dass ein Zusatznutzen mangels adäquater Studien und damit fehlender Daten nicht belegt ist, zugestimmt werden. Das Design der vorgelegten Studien 201 und 301 erfüllt nicht die Bedingungen der vom G-BA vorgegebenen ZVT, dass nur Patientinnen und Patienten, bei denen eine nicht-medikamentöse Behandlung (nach den Prinzipien der kognitiven Verhaltenstherapie) erfolglos oder nicht durchführbar war, medikamentös behandelt werden sollen. Eine derartig selektierte Patientenpopulation ist nicht ohne weiteres mit der diesbezüglich nicht-selektierten Patientenpopulation, wie sie in den vom pU vorgelegten Studien untersucht wurde, vergleichbar. Es erscheint aber aus bereits oben dargestellten Gründen zweifelhaft, ob die Studie ausschließlich mit Non-Respondern auf eine kognitive Verhaltenstherapie durchführbar gewesen wäre. Etwas unrealistisch erscheint ferner die Kritik des IQWiG an der Studiendauer, da die aus der IQWiG-Kritik abzuleitende Konsequenz ein nur mit großem Aufwand realisierbares Studiendesign erfordern würde (siehe oben).

Aber auch aus der geringfügig stärkeren Reduktion der nächtlichen Wachliegezeit, die im Mittel 17 Minuten (Tag 1 + 2 der Medikation) bzw. 11,5 Minuten (Tag 28) höher war als unter der ZVT, kann kein eindeutig belegter Zusatznutzen abgeleitet werden. Die Verkürzung der Einschlafzeit war hingegen unter der ZVT (zumindest numerisch) stärker. Die klinisch relevanten Parameter zur Tagesbefindlichkeit ergaben keine Unterschiede zwischen Daridorexant und der ZVT. Die Lebensqualität wurde nicht untersucht. Aus der Verträglichkeit ließe sich eventuell ein Zusatznutzen ableiten. Dieser ist aber höchstens als gering einzuschätzen, da sich zu dem potenziell wichtigsten Vorteil von Daridorexant, ein möglicherweise verringertes Risiko von Abhängigkeit oder Entzugssymptomatik im Vergleich zur ZVT, anhand der vorgelegten Daten keine validen Aussagen ableiten lassen.

Aus der signifikanten Überlegenheit von Daridorexant gegenüber Zolpidem bei der Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) und bei der subjektiv empfundenen Gesamtschlafdauer (sTST) zusammen mit einem für eine Schlafmedikation günstigen Sicherheitsprofil könnte sich gegebenenfalls ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Daridorexant ableiten lassen.

Aber angesichts der dargelegten Mängel der Studien und unter Berücksichtigung aller vorgelegten Daten ist für die AkdÄ zurzeit ein Zusatznutzen von Daridorexant gegenüber der ZVT nicht zweifelsfrei belegt.

Fazit

Die AkdÄ sieht für Daridorexant zur Behandlung von Erwachsenen mit Insomnie, deren Symptome seit mindestens drei Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, einen **Zusatznutzen** gegenüber der ZVT als **nicht belegt** an.

Der Beschluss sollte zeitlich begrenzt und der pU aufgefordert werden, Studien vorzulegen, die alle relevanten Altersgruppen einschließen und bei ausreichender Studien- und Nachbeobachtungsdauer geeignet sind, einen potenziellen Zusatznutzen von Daridorexant hinsichtlich Schlafqualität, Tagesbefindlichkeit sowie Abhängigkeitspotenzial und Entzugssymptomatik im Vergleich zur ZVT zu prüfen.

Literaturverzeichnis

1. Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH: Fachinformation "Quviviq 25 mg/50 mg Filmtabletten". Stand: Mai 2022.
2. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM): S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“, Update 2016: https://register.awmf.org/assets/guidelines/063-0031_S3_Insomnie-Erwachsene_2018-02-verlaengert.pdf (letzter Zugriff: 24. Februar 2023). AWMF-Register Nr. 063/003. Version 2.0, Stand: Dezember 2017.
3. 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: 307-349.
4. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C et al.: European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res 2017; 26: 675-700.
5. Rosenberg RP, Benca R, Doghramji P, Roth T: A 2023 update on managing insomnia in primary care: insights from an expert consensus group. Prim Care Companion CNS Disord 2023; 25.
6. European Medicines Agency (EMA): Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-medicinal-products-treatment-insomnia-revision-1_en.pdf (letzter Zugriff: 24. Februar 2023). London, 17. Februar 2011.
7. Dauvilliers Y, Zammit G, Fietze I et al.: Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist to treat insomnia disorder. Ann Neurol 2020; 87: 347-356.
8. Schlafmittel Daridorexant (Quviviq). arznei-telegramm (a-t) 2023 2023; 54: 1-3.