

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daridorexant

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

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

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

Ergebnisse

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

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

Vom pU vorgelegte Daten

Studie 301

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

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

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

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

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

Studie 303

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

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

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

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

Vorgehen des pU

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

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

Bewertung der vom pU vorgelegten Daten

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Daridorexant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.