



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse)
– Nummer 32 (Daridorexant)

Vom 17. August 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
B.	Bewertungsverfahren	3
1.	Bewertungsgrundlagen	3
2.	Bewertungsentscheidung	3
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	5
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	6
1.1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren	6
1.2	Mündliche Anhörung.....	6
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....	6
2.1	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	6
2.2	Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung	6
3.	Auswertung der Stellungnahmen.....	9
D.	Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	32

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt!

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der in § 92 Absatz 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Absatz 1, 72 Absatz 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Absatz 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Absatz 1 SGB V Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Verordnungsweise verbindlich festzulegen.

Danach kann der G-BA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischem oder therapeutischem Nutzen verfügbar ist.

Der G-BA legt in der Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) fest, welche Arzneimittel nach einer eigenen Nutzenbewertung oder einer Nutzenbewertung durch das IQWiG ggf. eingeschränkt verordnungsfähig oder von der Verordnung ausgeschlossen sind.

2. Bewertungsentscheidung

Nach Anlage III Nummer 32 sind Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) zur Behandlung von Schlafstörungen,

- ausgenommen zur Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen
- ausgenommen für eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung in medizinisch begründeten Einzelfällen
- ausgenommen zur Behandlung eines gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus (Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom) bei vollständig blinden Personen
- ausgenommen für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren

von der Verordnung ausgeschlossen.

Gegen eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung von Schlafstörungen mit Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa spricht grundsätzlich das Abhängigkeitsrisiko und das Risiko der Medikalisierung. Dieses Risiko spiegelt sich auch in den Angaben zur Dauer der Anwendung in den Fachinformationen der jeweiligen bisher zugelassenen Arzneimittel wider.

Vor dem Hintergrund der erstmaligen Zulassung des Wirkstoffs Daridorexant zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, hat sich ein veränderter Sachverhalt ergeben. Für diese Patientinnen und Patienten kann eine länger als 4 Wochen dauernde Therapie mit diesem Mittel angezeigt sein. Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet ist die Anwendung nicht auf eine kurzzeitige Behandlung beschränkt. Anzeichen, die auf eine körperliche Abhängigkeit nach dem Absetzen der Behandlung hinweisen, gab es gemäß Fachinformation in klinischen Studien keine. Diesem

Umstand wird durch eine Anpassung der Regelung in Nummer 32 der Anlage III Rechnung getragen.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Behandlungsdauer gleichwohl so kurz wie möglich sein sollte. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung ist innerhalb von drei Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen zu beurteilen.

Vor diesem Hintergrund wird in Nummer 32 der Anlage III ein Ausnahmetatbestand für Daridorexant aufgenommen.

Für diese Patientinnen und Patienten kann entsprechend der Zulassung eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung mit Daridorexant in Betracht kommen.

Die Nutzenbewertung des Wirkstoffes nach § 35a SGB V bleibt hiervon unberührt.

Im Zuge der Änderung wird Anlage III Nummer 32 redaktionell überarbeitet und neu gefasst. Es erfolgt eine Unterteilung der Ausnahmen vom Verordnungs Ausschluss in einen Teil a) und einen Teil b), wobei in a) die Ausnahme zur Verordnung bis zu 4 Wochen sowie die Ausnahme für eine Verordnung länger als 4 Wochen in medizinisch begründeten Einzelfällen und in b) weitere Ausnahmetatbestände mit Wirkstoff- oder Indikationsbezug aufgeführt sind. Der neue Ausnahmetatbestand zu Daridorexant wird unter b) ergänzt. Der bislang nach der Aufzählung verortete Satz zur Begründungspflicht bei längerfristiger Anwendung („Eine längerfristige Anwendung von Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa ist besonders zu begründen.“) bezieht sich auf die Verordnung länger als 4 Wochen in medizinisch begründeten Einzelfällen und wird daher in Teil a) der entsprechenden Ausnahmeregelung angefügt.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhaus 8	66663 Merzig
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München

Organisation	Straße	Ort
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1.2 Mündliche Anhörung

Mit Datum vom 21. März 2023 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG	02.12.2022
Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH	29.11.2022
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	02.12.2022
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (.B.A.H)	02.12.2022
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	30.11.2022
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)	25.11.2022

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG	Dr. Kai Schleenhain Dr. Michael Hofmann

Organisation	Teilnehmer
Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH	Dr. Peter Kaskel Thorsten Löchle
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	Maike Kahl Sabrina Brauckmann
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (.B.A.H)	Petra ten Haaf
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Matthias Wilken
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)	Dr. Anna Heidbreder Dipl.-Psych. Markus B. Specht

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Dr. Schleenhain	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Dr. Hofmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH Dr. Kaskel	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH Hr. Löchle	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Fr. Kahl						
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Fr. Brauckmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
.B.A.H Fr. ten Haaf	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
BPI Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGSM Dr. Heidbreder	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
DGSM Hr. Specht	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen

1. Einwand: Begrüßen der Ausnahmeregelung, Formulierung der Ausnahmeregelung

Die Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH (Idorsia) stimmt dem Regelungsvorschlag zu, der ihres Erachtens aus den in den Tragenden Gründen angegebenen Gründen auch rechtlich geboten ist.

Inhaltlich stimmt sie ebenfalls zu, möchten jedoch anregen, im dritten Bullet Point unter Nr. 32 lit. b) statt

„Daridorexant für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie), deren...“

zu formulieren:

„Daridorexant zur Behandlung der chronischen insomnischen Störung, deren ...“.

Hintergrund ist die zukünftig zu erwartende Kodierung psychischer Erkrankungen gemäß dem ICD-11, in dem das Krankheitsbild als chronische insomnische Störung mit 7A00 kodiert wird [Abbildung aus Stellungnahme hier nicht dargestellt].

Nach Ablauf der Frist für die Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme hat Idorsia aktualisierte Fachinformationen übermittelt und auf die neu von der WHO festgelegten ATC-Codes für Orexin-Antagonisten und Daridorexant hingewiesen. In einem Schreiben hat Idorsia den G-BA darüber in Kenntnis gesetzt, dass – obwohl mit Daridorexant ein Arzneimittel zur Verfügung steht, aufgrund dessen Zulassung feststeht, dass es über vier Wochen hinaus bei positivem Nutzen-Risiko-Verhältnis wirksam ist – der noch bestehende Teilverordnungsausschluss dazu führe, dass Erwachsene mit chronischer insomnischer Störung nur über vier Wochen mit Daridorexant zu Lasten der GKV behandelt werden obwohl in medizinisch begründeten Einzelfällen eine längere Verordnung möglich wäre und Weiterverordnungen über Privatrezept erfolgen bzw. ein Wechsel auf Benzodiazepine oder Z-Substanzen erfolge oder die Therapie nach 4 Wochen ganz beendet wird. Diese Fehlentwicklung bestätigt aus Sicht von Idorsia, dass der Ausschluss einer länger als vier Wochen dauernden Behandlung mit Daridorexant über die in den Tragenden Gründen angegebenen Gründe hinaus gegenüber gesetzlich krankensicherten Patienten nicht rechtmäßig begründbar ist, sodass es möglichst kurzfristig der Anpassung der Anlage III AM-RL bedarf.

Bewertung

Die Zulassung eines Arzneimittels, welches den Verordnungsausschlüssen und -einschränkungen der Anlage III unterfällt, ist zwar regelmäßig Anlass einer Überprüfung der Reichweite entsprechender Regelungen, führt jedoch nicht automatisch zu einer Anpassung derselben wenn und soweit der Stand der medizinischen Erkenntnisse zum therapeutischen Nutzen entsprechender Arzneimittel bzw. Arzneimittelkombinationen unverändert ist. Die arzneimittelrechtliche Zulassung ist notwendige aber nicht ausreichende Bedingung der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der GKV (vgl. BSGE 117, 129 = SozR 4-2500 § 34 Nr. 16, RdNr 61; BSGE 107, 261 = SozR 4-2500 § 35 Nr. 5, RdNr 29). Im Fall von Daridorexant sieht der G-BA nach entsprechender Prüfung die Einführung einer Ausnahmeregelung in Anlage III Nummer 32 vor.

Der G-BA hält unabhängig von der Formulierung im ICD-11 an der vorgesehenen Formulierung „Daridorexant für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie), deren...“ fest, da diese dem Wortlaut der Fachinformation von Quviviq entspricht.

2. Einwand: Ausnahmeregelung ist erneut zu prüfen

Der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (.B.A.H) führt aus, dass die vorgesehene Fassung der Nr. 32 der Anlage III zur AM-RL hinsichtlich der Aufteilung der grundsätzlichen

Ausnahmen unter Buchstabe a und weiterer spezifischer Ausnahmen unter Buchstabe b im Sinne einer besseren Übersicht und Klarheit plausibel ist. Hingegen sind die beabsichtigten ergänzenden Ausführungen zu Buchstabe b nicht nachzuvollziehen. Letzteres wird nach Inhalt und Form der Sachlage nicht gerecht und es sind Unsicherheiten bei den Entscheidungen über Therapien und Verordnungen zu befürchten.

So ist nicht ersichtlich, weshalb unter Buchstabe b einerseits indikationsbezogen und andererseits wirkstoffbezogen vorgetragen wird. Die nun vorgesehenen ergänzenden Formulierungen können als ein Aufweichen der allgemeinen Grundsätze für eine Therapie mit Hypnotika, Hypnogene oder Sedativa, nämlich so kurz wie möglich u. a. m. verstanden werden. Insgesamt erscheinen bei den vorgesehenen Bestimmungen zu Buchstabe b die in den relevanten Zulassungen festgelegten Anwendungsgebiete, möglichen Anwendungsdauern und etwaigen Anwendungsrisiken nicht durchgängig und konsequent berücksichtigt zu sein. Im Rahmen dieser Prüfung und daraus resultierenden Bestimmungen zu Nr. 32 sollten die in den einschlägigen Fachinformationen weitergehenden Informationen sowie die zugrunde liegenden klinischen Studien eine ausreichende Einbeziehung erfahren. Es ist nicht zu erkennen, dass dies im vorliegenden Fall umfassend geschehen ist. Die zugelassenen Behandlungszeiträume, die nicht zuletzt Gegenstand der Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V sein dürften, sollten im Kontext der Ausnahmeregelungen in Nr. 32 mitbedacht werden.

Bei alledem sind auch die Maßnahmen nach Anlage III in Einklang mit den Geboten ausreichender, zweckmäßiger und wirtschaftlicher Leistungserbringung zu bewerten, deren Qualität und Wirksamkeit dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse und dem medizinischen Fortschritt zu entsprechen haben. Der .B.A.H regt daher nachdrücklich eine erneute Bewertung und eine Überarbeitung des Beschlusses zu Nr. 32 in Anlage III an. In der mündlichen Anhörung betont der .B.A.H ergänzend, dass allgemein die Möglichkeit gegeben sein sollte, dass eine Ärztin oder ein Arzt unter Berücksichtigung von medizinischen Gesichtspunkten längerfristig Hypnotika verordnen kann.

Der **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)** führt aus, dass nach Anlage III Nummer 32 Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) zur Behandlung von Schlafstörungen,

- ausgenommen zur Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen
- ausgenommen für eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung in medizinisch begründeten Einzelfällen
- ausgenommen zur Behandlung eines gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus (Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom) bei vollständig blinden Personen
- ausgenommen für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren

von der Verordnung ausgeschlossen sind.

Den Tragenden Gründen ist zu entnehmen, dass gegen eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung von Schlafstörungen mit Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa grundsätzlich das Abhängigkeitsrisiko und das Risiko der Medikalisierung spreche. Dieses Risiko spiegele sich auch in den Angaben zur Dauer der Anwendung in den Fachinformationen der jeweiligen bisher zugelassenen Arzneimittel wider.

Vorliegend geht der G-BA für Daridorexant abgeleitet vom zugelassenen Anwendungsgebiet von einem abweichenden Sachverhalt aus, so dass für Patientinnen und Patienten eine länger als 4 Wochen dauernde Therapie mit diesem Mittel angezeigt sein könne. Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet sei die Anwendung nicht auf eine kurzzeitige Behandlung

beschränkt. Anzeichen, die auf eine körperliche Abhängigkeit nach dem Absetzen der Behandlung hinweisen, gebe es gemäß Fachinformation in klinischen Studien keine.

Mit der vorgesehenen Änderung ergeben sich implizit Auswirkungen auf andere unter Anlage III Nummer 32 fallende Mittel, für die der G-BA an der bisherigen Formulierung des Ausnahmetatbestands festhält. Es wäre geboten, dass der G-BA anlässlich des aktuellen Beschlusses prüft, ob die aktuelle Zulassungssituation und/oder Evidenzlage für die anderen unter die Nummer 32 fallenden Mittel ebenfalls zu Änderungen des geltenden Ausnahmetatbestandes führen müsste. Beispielsweise fällt für den kürzlich zugelassenen Wirkstoff Eszopiclon auf, dass dieser laut Fachinformation zur Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen, üblicherweise als Kurzzeitbehandlung, angezeigt ist. Der Behandlungszeitraum kann jedoch in speziellen Fällen bei chronischen Schlafstörungen auf maximal 6 Monate ausgedehnt werden. Dass die aktuelle Formulierung der Nummer 32 diesem Sachverhalt mit Blick auf die Vorgaben der Fachinformation ausreichend Rechnung trägt, erscheint fraglich.

Bewertung

Die Zusammenfassung einerseits indikationsbezogener und andererseits auch einer wirkstoffbezogenen Regelung unter Ziffer b erfolgt vor dem Hintergrund, dass mit Blick auf die für Daridorexant neu aufgenommene Ausnahmeregelung eine Abgrenzung über das Anwendungsgebiet gegenüber anderen Hypnotika nicht möglich ist. Insofern wird diese Ausnahmeregelung wirkstoffbezogen formuliert.

An dem Grundsatz, dass eine Therapie mit Hypnotika und Sedativa so kurz wie möglich sein soll, wird festgehalten. Durch die Ausnahmeregelung wird jedoch die Möglichkeit geschaffen, Daridorexant für Zeiträume > 4 Wochen nicht nur in medizinisch begründeten Einzelfällen zu verordnen. Die Voraussetzungen zur Einführung weiterer Ausnahmeregelungen für Hypnotika sieht der G-BA aktuell nicht, siehe hierzu die Bewertung des 3. Einwands. Diese sind weiterhin nur in medizinisch begründeten Einzelfällen in einem Zeitraum > 4 Wochen verordnungsfähig.

3. Einwand: Ablehnung der Ausnahmeregelung, Vergleich Daridorexant – Eszopiclon

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG (MEDICE) führt aus, dass die Nummer 32 Hypnotika/Hypnogene und Sedativa in der linken Spalte neu gefasst und in einen Teil a) und einen Teil b) aufgeteilt werden soll. Teil b) beinhaltet die Ausnahmetatbestände, für die folgende Ergänzung geplant ist:

- *Daridorexant für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung ist innerhalb der ersten 3 Monate und anschließend in regelmäßigen Abständen zu beurteilen.*

Erstmals soll hiermit innerhalb der Nummer 32 also ein Ausnahmetatbestand für einen konkreten Wirkstoff geschaffen werden. In der Vergangenheit geschaffene Ausnahmetatbestände der Nummer 32 beziehen sich auf die zugrunde liegende Indikation, jedoch nicht auf konkrete Wirkstoffe.

Die Vorgabe, eine längerfristige Anwendung von Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa besonders zu begründen, soll sich künftig nicht mehr auf alle Ausnahmetatbestände beziehen, sondern nur noch auf den Unterpunkt a) im Falle einer länger als 4 Wochen dauernden Behandlung in medizinisch begründeten Einzelfällen.

Durch die geplante o. g. Ergänzung soll erneut ein Ausnahmetatbestand für einen Wirkstoff geschaffen werden, der noch eine Nutzenbewertung zu durchlaufen hat.

Anders als bei Tasimelteon, dem Wirkstoff, der zur Behandlung eines gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus (Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom) bei vollständig blinden Personen eingesetzt wird, handelt es sich bei Daridorexant jedoch nicht um ein Arzneimittel zur Behandlung

eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden, für das gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung bereits als belegt gilt.¹ Das Arzneimittel Hetlioz® mit dem Wirkstoff Tasimelteon ist gemäß Fachinformation zudem ausdrücklich zur chronischen Anwendung vorgesehen. Eine Studie zeigte, dass für die Aufrechterhaltung der Synchronisation die tägliche Dosis Tasimelteon dauerhaft erforderlich ist.²

Auch bei Melatonin als Wirkstoff für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren, wurde das Stellungnahmeverfahren bereits vor Abschluss der Nutzenbewertung des entsprechenden Arzneimittels Slenyto® gestartet. Wir finden hier jedoch ebenfalls andere Voraussetzungen vor: Slenyto® basiert auf einer PUMA-Zulassung, die eine Versorgungslücke für eine äußerst sensible Patientengruppe chronisch erkrankter Kinder geschlossen hat und ausdrücklich einen mindestens dreimonatigen Therapiezeitraum erfordert: „Nach mindestens 3 Monaten Behandlung sollte der Arzt den Behandlungserfolg beurteilen und erwägen, die Behandlung abzubrechen, wenn kein klinisch relevanter Behandlungserfolg festgestellt wird.“³

Bei Daridorexant ist die Sachlage nach unserem Verständnis hingegen anders zu bewerten:

- Es gibt bereits medikamentöse Therapiemöglichkeiten für erwachsene Patienten mit Schlafstörungen.
- Bis zum Abschluss der Nutzenbewertung kann nicht beurteilt werden, ob das angestrebte Behandlungsziel bei der Behandlung mit anderen Hypnotika/Sedativa ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen wäre. Zumindest bis zur Festsetzung des Erstattungsbetrags ist also nicht auszuschließen, dass Mehrkosten für die Gesetzliche Krankenversicherung entstehen, die sich summieren, je länger der Verordnungszeitraum freigegeben wird.
- Das Nutzenbewertungsverfahren und somit auch die Grundlage für die Vereinbarung des Erstattungsbetrags bezieht sich nur auf eine Behandlungsdauer bis 28 Tage.⁴

Wir stellen daher in Frage, ob jetzt der richtige Zeitpunkt ist, ein für die vertragsärztliche Versorgung relevantes aufwändiges Verfahren zu starten. Es ist noch nicht klar, ob der Wirkstoff Daridorexant einen Zusatznutzen gegenüber bereits vorhandenen Therapiemöglichkeiten zeigt. Fraglich bleibt zudem, warum über Anlage III ein längerer Verordnungszeitraum freigegeben werden soll, wenn sich die Nutzenbewertung - als Grundlage für die Vereinbarung eines wirtschaftlichen Erstattungsbetrags - ausdrücklich nur auf 28 Tage bezieht.

Die Frage der Verordnungsdauer ist essenziell, so hat der G-BA in der Vergangenheit selbst auf die Gefahr der Medikalisierung von Schlafstörungen hingewiesen und die Auffassung vertreten, dass einer Schlafstörung in der Regel eine Erkrankung zugrunde liege, „die es zu behandeln gilt und einer Behandlung des Symptoms Schlafstörung mit Hypnotika vorzuziehen ist.“⁵ Das sollte auf Daridorexant ebenso zutreffen.

1 Gemeinsamer Bundesausschuss: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Tasimelteon vom 1.11.2016, abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/254/#nutzenbewertung> (Zugriffsdatum: 28.11.2022).

2 Vanda Pharmaceuticals Inc.: Fachinformation HETLIOZ 20 mg Hartkapseln, September 2020.

3 InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels slenyto 1 mg/5mg Retardtabletten, Februar 2021.

4 Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daridorexant (Chronische Insomnische Störung, Behandlungsdauer bis 28 Tage), abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/900/> (Zugriffsdatum: 1.12.2022).

5 Gemeinsamer Bundesausschuss: Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Nummer 32 Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa vom 4. Juli 2019, abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/beschluesse/3877/> (Zugriffsdatum: 29.11.2022).

Die Fachinformation des Arzneimittels Quiviviq⁶ lässt keine Rückschlüsse darauf zu, dass Daridorexant im Zusammenhang mit einer chronischen Erkrankung eingesetzt wird, so wie es bei den anderen beiden o. g. Ausnahmetatbeständen der Fall ist, und sich daraus die Sinnhaftigkeit einer längerfristigen Anwendung ergeben kann. Im Gegenteil, bei Daridorexant wird lediglich eine Chronifizierung der Schlafstörung selbst als Indikation vorausgesetzt (Chronische Insomnische Störung).⁴

Auch gibt die Fachinformation des Arzneimittels Quiviviq, anders als die des Arzneimittels Slenyto[®], keinen Hinweis darauf, dass zunächst eine Behandlungsdauer von mindestens drei Monaten vorgesehen ist, nach der der Behandlungserfolg durch die Ärztin bzw. den Arzt beurteilt werden sollte. Im Gegenteil, in der Fachinformation heißt es unter 4.2 [Fettdruck durch den Verfasser]: „Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung sollte innerhalb von drei Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen beurteilt werden.“⁶

Eine länger als vier Wochen dauernde Therapie mit diesem Mittel kann also möglicherweise angezeigt sein, ist jedoch nicht generell vorauszusetzen. Der Behandlungserfolg kann sich durchaus bereits nach einem kürzeren Behandlungszeitraum einstellen. Das zeigt auch die Studienlage: Im Vergleich zu Placebo gaben die Patienten nicht nur nach dem dritten, sondern bereits nach dem ersten Monat an, sich weniger mental und psychisch müde sowie weniger schläfrig zu fühlen, sowie mehr Energie am Tag zu spüren.⁷

„In beiden Studien erhöhte sich mit steigender Dosis sowohl zu Monat 1 als auch zu Monat 3 die Wirkung von Daridorexant auf die objektiven (LPS, WASO) und subjektiv empfundenen (sTST) Schlafvariablen sowie auf die Tagesaktivität, gemessen anhand der IDSIQ-Symptomskalen.“⁶

Insofern scheint es keine Erkenntnisse über den therapeutischen Nutzen bzw. die Zweckmäßigkeit einer länger als vier Wochen andauernden Behandlung zu geben, die zwingend eine Änderung der Regelung in Anlage III Nummer 32 erforderlich machen. Daridorexant fällt also unter die bereits bestehende Regelung wie sie unter neu a) bereits gefasst ist mit der Möglichkeit einer längeren als vierwöchigen Behandlung, sofern dies medizinisch indiziert ist. Der Verzicht auf einen wirkstoffbezogenen Ausnahmetatbestand stellt keine unbillige Härte dar und behindert nicht die Markteinführung von Quiviviq, da eine Verordnung von bis zu vier Wochen durch die existenten Regelungen abgedeckt ist und N2-Packungen mit 20 Stück am Markt erhältlich sind⁸, die sich also im bestehenden gesetzlichen Rahmen befinden. Eine Verordnung zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung ist in eben diesem Rahmen zulässig.

Sofern die Aufnahme von Daridorexant erfolgt und hier die Beurteilungspflicht konkretisiert wird, wäre es sachgerecht, auch die bereits geschaffenen Ausnahmetatbestände unter neu b) in Anlehnung an die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation zu ergänzen (s. Einfügung):

- zur Behandlung eines gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus (Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom) bei vollständig blinden Personen. Ärzte sollten das Ansprechen des Patienten 3 Monate nach Behandlungsbeginn im Rahmen eines klinischen Gesprächs evaluieren, um die Allgemeinfunktion mit Schwerpunkt auf Schlaf-Wach-Beschwerden zu bewerten.²
- für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren. Die Zweckmäßigkeit

6 Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels QUVIVIQ 25 mg/50 mg Filmtabletten, 05/2022.

7 Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH: Pressemitteilung vom 03. Mai 2022, abrufbar unter: <https://www.idorsia.de/ueber-uns/neuigkeiten> (Zugriffsdatum: 29.11.2022).

8 Lauer-Taxe Online, Stand 1.12.2022.

der Weiterbehandlung ist in regelmäßigen Abständen (mindestens alle 6 Monate) zu kontrollieren.³

Zwischenfazit

Wir lehnen die Aufnahme eines Ausnahmetatbestands von Daridorexant aus den geschilderten Gründen ab. Unabhängig davon können wir die beabsichtigte Aufteilung des G-BA in zwei unterschiedliche Blöcke a) und b) gut nachvollziehen und befürworten eine solche Abgrenzung.

Gegen eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung von Schlafstörungen mit Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa spricht grundsätzlich das Abhängigkeitsrisiko und das Risiko der Medikalisierung. Dieses Risiko spiegelt sich in den Angaben zur Dauer der Anwendung in den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel wider.

Auch die bisherigen Ausnahmetatbestände unter neu b) spiegeln lediglich den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Zeitpunkt der jeweiligen arzneimittelrechtlichen Zulassung wider. Bei diesen Ausnahmetatbeständen wurde festgestellt, dass die ihnen zugrunde liegenden Wirkstoffe weder ein Abhängigkeitsrisiko noch ein Missbrauchspotenzial bergen. Zudem besteht eine chronische Grunderkrankung, es handelt sich also nicht um die Behandlung primärer, sondern sekundärer Insomnien.^{2,3,6,9} Eine chronische Behandlung der Schlafstörungen kann bei fortbestehender chronischer Grunderkrankung geboten sein.

Wir möchten anregen, die Nummer 32 weiterhin wirkstoffunabhängig und so neu zu fassen, dass sie eine möglichst grundlegende Klassifizierung ermöglicht:

- *zur Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen bzw. einer länger als 4 Wochen dauernden Behandlung in medizinisch begründeten Einzelfällen wie bereits im vorliegenden Beschlusstext unter neu a) formuliert sowie*
- *zur längerfristigen Behandlung von Schlafstörungen im Zusammenhang mit chronischen Grunderkrankungen unter einem neu zu fassenden Unterpunkt b). Im Rahmen dieser Leitplanke gibt dann die jeweilige arzneimittelrechtliche Zulassung den mindestens empfohlenen bzw. maximal zulässigen Verordnungszeitraum und die Beurteilungspflichten bezüglich der Weiterbehandlung vor.*

Bewertung

MEDICE weist darauf hin, dass das Verfahren der frühen Nutzenbewertung für Daridorexant für eine Anwendung über 4 Wochen noch nicht abgeschlossen sei und hält es für fraglich, dass für Daridorexant aktuell für einen längeren Zeitraum eine Ausnahmeregelung eingeführt werden soll. Zwischenzeitlich wurde das Verfahren mit Beschluss vom 12. Mai 2023 abgeschlossen.

Die vorgesehene Aufnahme einer Ausnahmeregelung für Daridorexant erfolgt jedoch unabhängig von einer Bewertung nach § 35a SGB V. Sie erfolgt vor dem Hintergrund der erstmaligen Zulassung des Wirkstoffs Daridorexant zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Durch die Zulassung hat sich ein veränderter Sachverhalt ergeben. Für diese Patientinnen und Patienten kann eine länger als 4 Wochen dauernde Therapie mit diesem Mittel angezeigt sein.

Mit Blick auf die schon bestehenden Ausnahmeregelungen in Anlage III Nummer 32 wird außerdem eingewendet, dass es sich bei Daridorexant nicht wie bei Tasimelteon um ein Orphan Drug handle und dass Daridorexant im Gegensatz zu Tasimelteon nicht ausdrücklich für eine chronische Anwendung vorgesehen sei. Auch sei Daridorexant von Melatonin für die

9 Gemeinsamer Bundesausschuss: Zusammenfassende Dokumentation zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III Nummer 32 – Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa vom 17. Dezember 2015, abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/beschluesse/2417/> (Zugriffsdatum: 29.11.2022).

Behandlung der Kinder bei Insomnie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom abzugrenzen, da Melatonin in dieser Indikation eine PUMA-Zulassung habe und gemäß Fachinformation mindestens 3 Monate eingesetzt werden solle. Daridorexant hingegen solle so kurz wie möglich angewendet werden. Daridorexant falle unter die aktuelle Regelung, nach der eine Behandlung > 4 Wochen in medizinisch begründeten Einzelfällen möglich ist.

Die Stellungnehmerin weist darauf hin, dass der G-BA selbst auf die Medikalisierung von Schlafstörungen hingewiesen habe und dass statt einer Hypnotikatherapie eine Behandlung der Grunderkrankung erfolgen solle.

Daridorexant ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen, mit Insomnie, deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Insofern ist davon auszugehen, dass in der Regel die Behandlung einer Grunderkrankung mit Blick auf die Schlafstörung erfolglos geblieben ist. Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Quiviviq ist die Anwendung von Daridorexant auch nicht auf eine kurzzeitige Behandlung beschränkt. Anzeichen, die auf eine körperliche Abhängigkeit nach dem Absetzen der Behandlung hinweisen, gab es gemäß Fachinformation in klinischen Studien keine.

Die Stellungnehmerin sieht es als sachgerecht an, die Vorgaben der Fachinformation zur Kontrolle des Ansprechens bzw. der Zweckmäßigkeit auch in die Ausnahmeregelung für Tasimelteon und Melatonin aufzunehmen.

Von der Aufnahme der vorgeschlagenen Ergänzungen zu Tasimelteon und Melatonin wird abgesehen. Die Vorgaben der Fachinformationen sind durch die verordnenden Ärztinnen und Ärzte unabhängig von einer Aufnahme in eine Ausnahmeregelung in Anlage III zu beachten.

Zu einerseits indikationsbezogenen und andererseits wirkstoffbezogenen Ausnahmeregelungen siehe Bewertung des 2. Einwands.

Fortsetzung 3. Einwand:

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG (HENNIG) wendet ein, dass der Ausnahmetatbestand – insbesondere in seiner vorgesehenen Form – nicht aufzunehmen ist. Der Beschluss vom 11. Oktober 2022 wurde offenbar auf einer unvollständigen Datengrundlage getroffen. Dies hat zur Folge, dass sowohl die Validität der vermeintlich vorliegenden Langzeitdaten als auch die Sicherheitsrisiken (vor allem Abhängigkeits- und Missbrauchsrisiken) fehlerhaft bewertet wurden. Ferner wurden auch die vergleichsweise hohen Kosten im Hinblick auf eine wirtschaftliche Versorgung nicht hinreichend berücksichtigt.

Hierzu im Einzelnen:

I. Berechtigung zur Stellungnahme

Die Hennig Arzneimittel GmbH & Co. KG (nachfolgend „Hennig“) ist Inhaberin der deutschen Zulassungen für das Arzneimittel Lunivia® (Wirkstoff: Eszopiclon) in den Wirkstärken 1 mg (Zulassungs-Nr.: 2202728.00.00), 2 mg (Zulassungs-Nr.: 2202729.00.00) und 3 mg (Zulassungs-Nr.: 2202730.00.00). Der Wirkstoff Eszopiclon (ATC-Code: N05CF04) ist ein Nicht-Benzodiazepin-Hypnotikum.

Lunivia® ist zugelassen zur

„Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen, üblicherweise als Kurzzeitbehandlung.“

Der Behandlungszeitraum kann jedoch in speziellen Fällen, z.B. bei Patienten mit chronischen Schlafstörungen, auf maximal 6 Monate ausgedehnt werden.¹⁰

10 Fachinformation Lunivia® (Abschnitt 4.2).

Eszopiclon unterfällt den Einschränkungen gemäß Nr. 32 der Anlage III zur Arzneimittel-Richtlinie. Die Verordnungsfähigkeit zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung ist danach grundsätzlich auf vier Wochen begrenzt, ausgenommen von medizinisch begründeten Einzelfällen, in denen auch eine länger dauernde Behandlung verordnungsfähig ist (Regelungen im Sinne der geplanten Nummer 32 Buchstabe a).

Daridorexant ist unter der Bezeichnung QUVIVIQ zugelassen zur

„Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.“

Inhaberin der Zulassung ist die Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Auch unter Daridorexant sollte die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung sollte innerhalb von drei Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen beurteilt werden.¹¹

Eszopiclon und Daridorexant sind alternative Therapieansätze zur Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen. Der Bereich der chronischen Schlafstörungen wird von beiden Zulassungen vollumfänglich abgedeckt –jedenfalls bis zu einem maximalen Behandlungszeitraum von sechs Monaten. Allein die Wirkstoffe Daridorexant und Eszopiclon sind unter den Hypnotika für eine über vier Wochen hinausgehende Therapiedauer zugelassen. Bei allen weiteren Hypnotika erfolgt die Verordnung für einen längeren Behandlungszeitraum indes off-label. Aufgrund des bestehenden Wettbewerbsverhältnisses wirkt sich die Einführung eines Ausnahmetatbestandes für Daridorexant auch unmittelbar auf pharmazeutische Unternehmer aus, die Eszopiclon-Produkte anbieten. Hennig ist somit unmittelbar von der geplanten Änderung der Anlage III Nummer 32 betroffen und somit zur Stellungnahme gemäß § 92 Abs. 3a S. 1 SGB V berechtigt.

II. Geplante Ausnahmeregelung

Nach Maßgabe des Beschlusses vom 11. Oktober 2022 beabsichtigen Sie für Daridorexant folgende Ausnahmeregelung in Anlage III Nummer 32 Buchstabe b) aufzunehmen:

„Daridorexant für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung ist innerhalb der ersten 3 Monate und anschließend in regelmäßigen Abständen zu beurteilen.“

Zur Begründung führen Sie Sie in den tragenden Gründen wie folgt aus:

„Gegen eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung von Schlafstörungen mit Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa spricht grundsätzlich das Abhängigkeitsrisiko und das Risiko der Medikalisierung. Dieses Risiko spiegelt sich auch in den Angaben zur Dauer der Anwendung in den Fachinformationen der jeweiligen bisher zugelassenen Arzneimittel wider.

Vor dem Hintergrund der erstmaligen Zulassung des Wirkstoffs Daridorexant zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, hat sich ein veränderter Sachverhalt ergeben. Für diese Patientinnen und Patienten kann eine länger als 4 Wochen dauernde Therapie mit diesem Mittel angezeigt sein. Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet ist die Anwendung nicht auf eine kurzzeitige Behandlung beschränkt. Anzeichen, die auf eine körperliche Abhängigkeit nach dem Absetzen der Behandlung hinweisen, gab es gemäß Fachinformation in klinischen Studien keine. Diesem Umstand wird durch eine Anpassung der Regelung in Nummer 32 der Anlage III Rechnung getragen.“

¹¹ Fachinformation QUVIVIQ (Abschnitt 4.2).

III. Stellungnahme

Die vorstehende Begründung vermag die vorgesehene Ausnahmeregelung unseres Erachtens nicht zu rechtfertigen.

1. Kurzzeitbehandlung / Langzeitdaten

Die Begründung des Beschlusses vom 11. Oktober 2022 stützt sich unter anderem darauf, dass die Anwendung von Daridorexant nicht auf eine kurzzeitige Behandlung beschränkt sei. Tatsächlich soll jedoch auch unter Daridorexant die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein. Diesem Umstand wird durch die vorgesehene Ausnahmeregelung, die eine Verordnungsfähigkeit ohne jegliche zeitliche Beschränkung vorsieht, keine Rechnung getragen.

Gleichsam bleibt hierdurch unberücksichtigt, dass für die Anwendung von Daridorexant noch keine verlässlichen Langzeitdaten vorliegen. Es handelt sich bei Daridorexant um einen neuen Wirkstoff, welcher aufgrund des beschränkten Datenumfanges der zusätzlichen Überwachung unterliegt.¹²

Sofern in der Fachinformation von QUVIVIQ darauf hingewiesen wird, es lägen klinische Daten für eine kontinuierliche Behandlung von bis zu zwölf Monaten vor¹³, ist diese Aussage unzutreffend und irreführend. Bereits aus der Fachinformation selbst ergibt sich, dass keine Daten für einen kontinuierlichen Behandlungszeitraum von zwölf Monaten erhoben wurden. Im Rahmen der Ausführungen zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit werden die relevanten Studien wie folgt beschrieben¹⁴:

„Die Wirksamkeit von Daridorexant wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppen-Studien der Phase III, Studie 1 und Studie 2, mit identischem Studiendesign beurteilt.

Insgesamt wurden 1854 Teilnehmer mit Schlafstörungen (Unzufriedenheit mit der Schlafquantität oder -qualität seit mindestens 3 Monaten, mit klinisch signifikanter Belastung und Beeinträchtigung der Tagesaktivität) randomisiert, um entweder Daridorexant oder Placebo einmal täglich (abends) über 3 Monate zu erhalten. Studie 1 randomisierte 930 Teilnehmer auf Daridorexant 50 mg (N = 310), 25 mg (N = 310) oder Placebo (N = 310). Studie 2 randomisierte 924 Teilnehmer auf Daridorexant 25 mg (N = 309), 10 mg (N = 307) oder Placebo (N = 308). Zu Baseline betrug die Anteile der Teilnehmer mit einer Gesamtpunktzahl von 8-14, 15-21 und 22-28 gemäß Insomnia Severity Index (ISI) 12%, 58% bzw. 30%.

Am Ende des 3-monatigen Behandlungszeitraums umfassten beide konfirmatorischen Studien eine 7-tägige Placebo-Run-Out-Phase, nach der die Teilnehmer in eine 9-monatige doppelblinde, placebokontrollierte Verlängerungsstudie (Studie 3) aufgenommen werden konnten. Insgesamt 576 Teilnehmer wurden kumuliert über mindestens 6 Monate mit Daridorexant behandelt, einschließlich 331 Teilnehmern, die über mindestens 12 Monate behandelt wurden.“

(Unterstreichungen diesseits hinzugefügt)

Die Pivot-Studien 1 und 2 werden in Mignot E et al¹⁵ beschrieben. Auch dort wird im Rahmen des Studiendesigns dargelegt, dass die Studienteilnehmer nach dem dreimonatigen Behandlungszeitraum eine Placebo-Run-Out-Phase durchlaufen mussten:

„The trials consisted of a screening period (7–18 days), a single-blind placebo run-in period (13–24 days), a double-blind treatment period (3 months), and a single-blind placebo run-out

12 Fachinformation QUVIVIQ (vor Abschnitt 1).

13 Fachinformation QUVIVIQ (Abschnitt 4.2).

14 Fachinformation QUVIVIQ (Abschnitt 5.1).

15 Mignot E et al, Lancet Neurol 2022; 21: 125–39.

period (7 days), followed by either a safety follow-up period (23 days) or participation in a 9-month placebo-controlled extension trial (NCT03679884; results of which will be reported elsewhere; appendix p 24).“ (Unterstreichungen diesseits hinzugefügt)

Die Ergebnisse der neunmonatigen Verlängerungsstudie sind bisher noch nicht veröffentlicht worden. In einem Abstract zu dieser Studie von Kunz et al¹⁶, den wir von der Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH erhalten haben, wird jedoch das Studiendesign wie folgt beschrieben:

„The extension study (NCT03679884) included 804 adult (18-64y) and elderly (≥65y) patients with insomnia disorder (per DSM-5 criteria) who completed the 12-week double-blind treatment and 7-day placebo run-out in two phase 3 studies (NCT03545191/NCT03575104). Patients originally randomized to daridorexant (10mg [n=142], 25mg [n=270], 50mg [n=137]) remained on their respective treatments; patients randomized to placebo were re-randomized to daridorexant 25mg [n=127] or placebo [n=128]. The extension study treatment period was 40-weeks, followed by a 7-day placebo run-out.“

(Unterstreichungen diesseits hinzugefügt)

Nach alledem steht mithin fest, dass nach der initialen zwölfwöchigen Behandlungsdauer zunächst eine siebentägige Auswaschphase mit Placebo („7-day placebo run-out“) vorgenommen wurde. Solche Auswaschphasen am Ende von klinischen Prüfungen werden durchgeführt, um eine klinische Abschlussbewertung zu ermöglichen, die nicht durch die Auswirkungen des Prüfpräparats beeinträchtigt wird. Ferner werden hierdurch Wechselwirkungen mit der Anschlussmedikation vorgebeugt.¹⁷ Die Dauer von Auswaschphasen ist so angelegt, dass die Arzneimittelwirkungen mit deren Ablauf vollständig eliminiert sind.¹⁸ Die Studienteilnehmer werden mithin „auf Null zurückgesetzt“.

Zu Beginn der 40-wöchigen Anschlussstudie starteten die Studienteilnehmer demnach von Vorne, so dass auch nur kontinuierliche Daten über 40 Wochen (neun Monate) vorliegen, nicht aber über zwölf Monate. Eine durchgehende Behandlung über zwölf Monate hat keiner der Studienteilnehmer erhalten. Konsequenterweise wird die Verlängerungsstudie in der Fachinformation für QUVIVIQ auch als eigenständige Studie (Studie 3) ausgewiesen.¹⁹

Die Langzeittherapie von chronischer Insomnie mit Eszopiclon über die maximal zugelassene Behandlungsdauer von sechs Monaten ist indes belegt.²⁰ Insofern liegen sogar über die zugelassene Anwendungsdauer hinaus tatsächlich Daten für eine kontinuierliche Behandlung bis zu 12 Monaten vor.²¹ Dennoch wurde die Aufnahme einer Ausnahmeregelung in Anlage III Nummer 32 für Eszopiclon abgelehnt, wohingegen für Daridorexant eine zeitlich unbegrenzte Verordnungsfähigkeit vorgesehen ist.

Eine solch unterschiedliche Behandlung erscheint in Anbetracht der vorhandenen Datenlage nicht sachgerecht.

2. Sicherheitsrisiken

Der Beschluss vom 11. Oktober 2022 wird ferner damit begründet, dass es laut Fachinformation bei der Therapie mit Daridorexant in klinischen Studien keine Anzeichen gab, die auf eine körperliche Abhängigkeit nach dem Absetzen der Behandlung hinweisen. Auch dieser Schlussfolgerung ist entgegenzutreten.

¹⁶ Kunz D et al, noch nicht veröffentlicht.

¹⁷ Evans M, Journal of Medical Ethics 2000;26:188–193.

¹⁸ vgl. etwa EMA, CPMP/ICH/363/96, Abschnitt 3.1.2.

¹⁹ Fachinformation QUVIVIQ (Abschnitt 5.1).

²⁰ Krystal AD et al, Sleep. 2003 Nov 1;26(7):793-9.

²¹ Roth T et al, Sleep Medicine 6 (2005) 487–495.

Zwar findet sich in der Fachinformation in der Tat eine entsprechende Passage²², allerdings bleibt unerwähnt, dass besonders vulnerable Gruppen erst gar nicht in die Studien eingeschlossen wurden. So heißt es etwa in der zentralen Zulassungsstudie von Mignot et al zur Studienpopulation wie folgt:²³

„Participants were excluded if they met any of the following criteria: self-reported daytime napping (≥ 1 h per day on ≥ 3 days per week); a history of suicidal ideation or attempt, acute or chronic psychiatric condition not controlled by therapy, severe depression, or alcohol or drug misuse;“

(Unterstreichungen diesseits hinzugefügt)

Gerade bei solchen für Abhängigkeiten vulnerablen Gruppen ist das Risiko von einem Schlafmittel, wie Daridorexant, abhängig zu werden, jedoch besonders hoch.

Das auch der Wirkstoff Daridorexant ein Abhängigkeitsrisiko birgt, zeigt sich ebenfalls bereits wieder in der Fachinformation selbst. Dort wird im Hinblick auf Missbrauchspotenzial und Abhängigkeit nämlich auch auf Folgendes hingewiesen:²⁴

„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 OUVIVIQ haben können, sollten diese Patienten sorgfältig überwacht werden.“

(Unterstreichungen diesseits hinzugefügt)

Es wird mithin ausdrücklich eingeräumt, dass auch Daridorexant ein grundsätzliches Abhängigkeitspotenzial innewohnt und dass dieses Abhängigkeitspotenzial bei vulnerablen Gruppen sogar noch gesteigert sein kann.

Die beschriebene Studie wurde für Daridorexant mit den Wirkstärken 50 mg (= zugelassene und empfohlene Standarddosierung), 100 mg (= doppelte Dosis) und 150 mg (= dreifache Dosis) durchgeführt. Ausdrücklich angegeben wird in der Fachinformation, dass die höheren Dosierungen zu einer ähnlichen Bewertung der „Vorliebe/Beliebtheit“ wie Zolpidem geführt haben. Zolpidem ist, wie Eszopiclon, ein so genanntes Z-Drug.

Aus der Fachinformation geht jedoch nicht hervor, dass auch für die Standarddosierung von 50 mg eine im Vergleich zu Placebo höhere Neigung festgestellt wurde. In Ufer M et al wurden folgende Ergebnisse festgestellt:²⁵

„Study validity was confirmed based on drug-liking of suvorexant and zolpidem greater than placebo applying a predefined 15-point validity margin ($p < 0.0001$). Drug-liking VAS Emax (mean; 95% confidence interval) of daridorexant at 50 mg (73.2; 69.0-77.5) was significantly lower compared to suvorexant (80.7; 77.0-84.5) and zolpidem (79.9; 76.2-83.5) ($p < 0.001$), but similar at 100 mg (79.1; 75.0-83.3) and 150 mg (81.3; 77.7, 84.8). Such dose-related patterns were also observed for most secondary endpoints. At each daridorexant dose, Drug-liking VAS scores were greater than placebo. Both control drugs and daridorexant were safe and the pharmacokinetics of daridorexant was consistent with earlier trials indicating quick absorption and elimination.“

(Unterstreichungen diesseits hinzugefügt)

22 Fachinformation QUVIVIQ (Abschnitt 4.4).

23 Mignot E et al, Lancet Neurol 2022; 21: 125–39.

24 Fachinformation QUVIVIQ (Abschnitt 4.4).

25 Ufer M et al, Sleep. 2022 Mar 14;45(3):zsab224.

Ufer M et al zeigt mithin, dass das Abhängigkeitsrisiko bei der zugelassenen Standarddosis (50 mg) zwar geringer gewesen sein mag als bei Suvorexant (einem anderen Orexin-Rezeptor-Antagonisten) und Zolpidem (Z-Drug). Allerdings war es im Vergleich zu Placebo erhöht. Es besteht also sehr wohl ein Abhängigkeits- und Missbrauchsrisiko, welches bei einer unsachgemäßen Einnahme, beispielsweise der doppelten Menge, vergleichbar mit demjenigen von Zolpidem ist.

Auch unter diesem Gesichtspunkt ist die angedachte Ausnahmeregelung für Daridorexant sowie die unterschiedliche Behandlung im Vergleich zu Eszopiclon nicht nachvollziehbar. Dies gilt umso mehr, da es sich bei Daridorexant um einen neuen Wirkstoff handelt, welcher – anders als Eszopiclon – aufgrund des beschränkten Datenumfangs der zusätzlichen Überwachung unterliegt.²⁶ Es gibt für Daridorexant auch keine post-market Daten. Im Gegenteil, zum Zeitpunkt der Beschlussfassung (11. Oktober 2022) war Daridorexant überhaupt noch nicht im Markt. Denn die Listung in der IFA Datenbank erfolgte erst zum 15. November 2022.

Nach Ablauf der Frist für die Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme hat Hennig ergänzend eine Publikation Nobile²⁷ vorgelegt, welche das erhöhte Risiko einer Depressionsverschlechterung sowie einer Erhöhung der Suizidrate unter Daridorexant thematisiert. In der mündlichen Anhörung ergänzt Hennig, dass Eszopiclon aufgrund seiner anxiolytischen und antidepressiven Eigenschaften deutlich synergistische Effekte mit Antidepressiva zeige. Gerade diese depressiven Insomnierer würden einen wesentlichen Teil der Populationen, die zu behandeln sind, ausmachen. Ebenfalls betont Hennig, dass die Gefahr gesehen würde, dass Menschen, die Neigungen zu Abhängigkeiten haben würden, Abhängigkeiten gegenüber Daridorexant entwickeln könnten.

3. Wirtschaftlichkeit

Letztlich ist Bevorzugung von Daridorexant auch nicht wirtschaftlich. Wie Sie in den tragenden Gründen zum Beschluss vom 11. Oktober 2022 selbst ausführen, dient die Arzneimittel-Richtlinie dazu, die Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Ordnungsweise verbindlich festzulegen.

Die Kosten für eine 30-tägige Behandlung mit QUVIVIQ 50 mg Filmtabletten belaufen sich auf insgesamt EUR 238,82 – berechnet auf Basis des aktuellen Taxe-VK in Höhe von EUR 159,21 für die N2-Größe [20 St.] (Datenstand LAUER-Steuer: 01.12.2022).

Die Kosten für eine 30-tägige Behandlung mit Lunivia® betragen indes lediglich EUR 26,79, was dem aktuellen Taxe-VK für die N2-Größe [30 St.] entspricht (Datenstand LAUER-Steuer: 01.12.2022).

Die Kosten für Daridorexant belaufen sich mithin auf etwa das Neunfache der Kosten für Eszopiclon. Die uneingeschränkte Verordnungsfähigkeit von Daridorexant bei gleichzeitiger Beschränkung von Wettbewerbsprodukten erscheint daher auch unwirtschaftlich.

In der mündlichen Anhörung weist **Idorsia** bezüglich Eszopiclon darauf hin, dass es von der EMA nicht als new active substance eingestuft worden sei.

Idorsia betont, dass die EMA die Zweckmäßigkeit von Daridorexant im Anwendungsgebiet festgestellt hätte. Die Bedeutung von Daridorexant für die Patientenversorgung sieht Idorsia vor allem darin, dass ein Missbrauchs- und Abhängigkeitsrisiko nach dem gegenwärtigen Stand der medizinischen Erkenntnisse bei Anwendung innerhalb der Zulassung nicht gegeben sei. Dies schließt auch die Möglichkeit einer Langzeittherapie ein. Unter der zugelassenen Dosierung zeigten sich auch in Studien mit Menschen mit Drogenkonsum keine Abhängigkeitszeichen. Im europäischen Label fänden sich keine Hinweise auf Reboundeffekte.

26 Fachinformation QUVIVIQ (vor Abschnitt 1).

27 Nobile et al. Possible Suicidal Risk With Daridorexant, a New Treatment for Insomnia. J Clin Psychiatry 2023; 84(1): 22114628

Die FDA hat einen entsprechenden Sicherheitshinweis aufgenommen, sagt aber auch, dass es derzeit noch keinen Standardansatz für die Bewertung und Definition von Rebound Schlafstörungen in klinischen Studien gäbe. Idorsia ergänzt, dass das data safety monitoring committee in den klinischen Studien keine Reboundphänomene festgestellt hätte. Außerdem betont Idorsia, dass in der für Daridorexant relevanten Dosierung von 50 Milligramm keines der AESI in der Kategorie schwerwiegend wäre und dass alle AESI gemäß des Independent Safety Monitoring Boards leichter oder mäßiger Intensität wären. Das sei in den CSR alles bestens belegt und auch in der Fachinformation so abgebildet. In der zugelassenen Dosierung käme es hinsichtlich der Suizidgedanken zu keiner besonderen Nennung. In der entsprechenden Passage der Fachinformation werde auf einen Klasseneffekt der Hypnotika und keinen spezifischen Effekt für Daridorexant hingewiesen.

Für das Anwendungsgebiet von Daridorexant sei letztendlich mit der Zulassung Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels festgestellt worden. Diese Feststellung der Zulassungsbehörde sei auch mit Blick auf Verordnungseinschränkungen oder -ausschlüsse nach § 92 Absatz 2 Satz 12 SGB V und Ausnahmen von diesen zu berücksichtigen.

Bewertung

Aus Sicht von Hennig sind die Behandlung mit Eszopiclon und Daridorexant vergleichbare Therapieansätze für die Behandlung von Schlafstörungen über einen Zeitraum > 4 Wochen. Hennig weist darauf hin, dass auch für Daridorexant die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein soll.

Aus Sicht des G-BA unterscheiden sich Eszopiclon und Daridorexant jedoch schon anhand der Angaben in den Fachinformationen. Eszopiclon, Lunivia®, ist gemäß Fachinformation zugelassen zur Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen, üblicherweise als Kurzzeitbehandlung. Daridorexant hingegen ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Der Zusatz „üblicherweise als Kurzzeitbehandlung“ ist somit bei Daridorexant im Anwendungsgebiet nicht aufgeführt. Unter 4.1 „Anwendungsgebiete“ wird für Eszopiclon zudem ergänzend darauf hingewiesen, dass Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel nur dann indiziert sind, wenn die Erkrankung schwerwiegend ist, den Patienten stark beeinträchtigt oder extrem belastet. Ein entsprechender Zusatz ist in der Fachinformation für Daridorexant nicht aufgeführt.

In Abschnitt 4.2 „Dosierung“ findet sich für Eszopiclon die Angabe, dass die Dauer der Behandlung in allen Fällen so kurz wie für eine effektive Behandlung nötig sein und, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen soll. In speziellen Fällen, z. B. bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Schlafstörungen, kann es notwendig sein, den Behandlungszeitraum auf höchstens 6 Monate auszudehnen [...]. Dies erfordert regelmäßige Kontrollen und Beurteilungen des Zustandes der Patientin/des Patienten, da mit zunehmender Behandlungsdauer das Risiko für Missbrauch und Abhängigkeit steigt [...]. Für Daridorexant findet sich in diesem Abschnitt die Angabe, dass die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein sollte und dass die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung innerhalb von drei Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen beurteilt werden sollte. [...] Die Behandlung kann ohne Titration auf eine niedrigere Dosis beendet werden. Für Daridorexant findet sich somit im Gegensatz zu Eszopiclon keine Beschränkung auf eine vierwöchige Behandlung, ist keine schrittweise Absetzphase und zudem keine maximale Behandlungsdauer vorgesehen.

Unter „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ wird in Abschnitt 4.4 für Eszopiclon darauf hingewiesen, dass die Anwendung zu physischer und psychischer Abhängigkeit führen kann und dass in diesen Fällen das plötzliche Absetzen mit Entzugserscheinungen einhergeht. Es sind weitere Abschnitte zu „Absetzerscheinungen“ und „Rebound-Insomnie“ aufgeführt. Gemäß EPAR tritt nach Absetzen von Daridorexant keine

Rebound-Insomnie auf.²⁸ In dem Bewertungsbericht der FDA wird jedoch bei älteren Patientinnen und Patienten eine Verschlechterung der Schlafsymptomatik unmittelbar nach Absetzen von Daridorexant beschrieben, wobei die FDA anmerkt, dass es noch kein Standardverfahren zur Untersuchung von Rebound-Insomnie gibt.²⁹ Die Relevanz der festgestellten Verschlechterung der Schlafsymptomatik bleibt damit unklar. Aus der mündlichen Anhörung haben sich diesbezüglich keine weiteren Erkenntnisse ergeben. In der Fachinformation von Daridorexant findet sich die Angabe, dass es in klinischen Studien bei Studienteilnehmern mit Insomnie keine Anzeichen für einen Missbrauch oder Entzugserscheinungen, die auf eine körperliche Abhängigkeit nach dem Absetzen der Behandlung hinweisen gab. Gleichwohl wird darauf hingewiesen, dass Personen mit anamnestischem Missbrauch oder Abhängigkeit von Alkohol oder anderen Substanzen ein erhöhtes Risiko für den Missbrauch haben können und sorgfältig überwacht werden sollten. Für beide Wirkstoffe findet sich weitergehend der Hinweis, dass diese bei Patientinnen und Patienten mit Depressionen mit Vorsicht anzuwenden sind. Bei Daridorexant wird auf vereinzelte Suizidgedanken bei Teilnehmenden mit vorbestehenden psychiatrischen Störungen und/oder belastenden Lebensumständen in allen Behandlungsarmen, einschließlich Placebo, berichtet. Bei Patientinnen und Patienten mit Depressionen kann eine Suizidneigung vorhanden sein und Vorsichtsmaßnahmen können erforderlich sein.

Daridorexant sollte bei Patientinnen und Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen nur mit Vorsicht angewendet werden, da für diese Population nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen. In der Fachinformation von Eszopiclon wird für diese Patientengruppe auf das mögliche Auftreten von Verhaltensänderungen und psychiatrischen Symptomen aufmerksam gemacht und dass bei deren Auftreten eine gründliche und sofortige Beurteilung erforderlich und eine Beendigung der Zopiclon-Therapie zu erwägen ist.

In der Gesamtschau der Fachinformationen wird deutlich, dass die Anwendung von Zopiclon mit Blick auf das Risiko für Missbrauch und Abhängigkeit deutlich eingeschränkt ist. Für Daridorexant finden sich solche Einschränkungen neben der Angabe, dass die Anwendung so kurz wie möglich sein sollte, nicht. Die Einführung einer Ausnahmereglung nur für Daridorexant ist insofern gerechtfertigt. Eszopiclon kann weiterhin bis zu 4 Wochen und in medizinisch begründeten Einzelfällen auch länger zu Lasten der GKV verordnet werden.

Auch wird eingewendet, dass für Daridorexant noch keine verlässlichen Langzeitdaten vorliegen würden, die Angabe in der Fachinformation, dass Daten für eine Behandlung über 12 Monate vorliegen, sei nicht zutreffend, es lägen nur Studiendaten für eine durchgehende Therapie über 9 Monate vor. Im Gegensatz dazu lägen für Eszopiclon Daten für eine kontinuierliche Behandlung von bis zu 12 Monaten vor.

Wie obenstehend ausgeführt, ist die Anwendung von Eszopiclon schon durch die Angaben der Fachinformation auf 4 Wochen, jedenfalls höchstens 6 Monate beschränkt. Eine entsprechende Beschränkung findet sich in der Fachinformation von Daridorexant nicht. Inwiefern für Daridorexant die Angabe, dass Daten für eine kontinuierliche Behandlung über 12 Monate vorliegen nicht zutreffend ist, kann dahinstehen.

Mit Blick auf die Arzneimittelsicherheit und das Risiko eine Abhängigkeit zu entwickeln weist die Stellungnehmerin darauf hin, dass vulnerable Patientengruppen nicht in die Zulassungsstudien eingeschlossen worden seien. Außerdem weist sie darauf hin, dass sich in einer Studie zur Untersuchung des Missbrauchspotentials eine ähnliche Beliebtheit von Daridorexant in der Dosis 100 mg wie für Zolpidem gezeigt habe. Es werde ausdrücklich eingeräumt, dass auch Daridorexant ein grundsätzliches Abhängigkeitspotenzial innewohne und dass dieses Abhängigkeitspotenzial bei vulnerablen Gruppen sogar noch gesteigert sein könne. In der Fachinformation werden auch für die zugelassene Dosis von 50 mg eine im Vergleich zu

28 EMA. Assessment report Quviviq (EPAR), 2022.

29 FDA. Integrated Review. Daridorexant (Quviviq) for Insomnia, 2022.

Placebo höhere Neigung beschrieben. Die Stellungnehmerin weist ergänzend auf die kurze Marktverfügbarkeit und das Fehlen von „post-market“ Daten hin.

Es ist zutreffend, dass für Daridorexant weniger Daten aus der Zeit nach Zulassung vorliegen als für Eszopiclon, da letzteres schon länger auf dem Markt verfügbar ist. Dies spricht jedoch nicht gegen die Aufnahme einer Ausnahmeregelung nur für Daridorexant.

Dem Hinweis der Stellungnehmerin mit Blick auf ein mögliches Abhängigkeitspotential wird dahingehend Rechnung getragen, dass die Ausnahmeregelung folgendermaßen ergänzt wird:

Daridorexant für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung ist innerhalb der ersten 3 Monate und anschließend in regelmäßigen Abständen zu beurteilen. *Darüber hinaus sind Patientinnen und Patienten mit anamnestischem Missbrauch oder Abhängigkeit von Alkohol oder anderen Substanzen sorgfältig hinsichtlich eines möglichen Missbrauchs von Daridorexant zu überwachen.*

Bei der nachgereichten Studie von Nobile²⁷ handelt es sich um einen Leserbrief in dem die Autoren dazu raten, Daridorexant sehr vorsichtig bei depressiven oder suizidalen Patientinnen und Patienten anzuwenden. Wie obenstehend ausgeführt, findet sich in der Fachinformation von Quivivq unter Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, dass Daridorexant, wie andere Hypnotika auch, bei Patientinnen und Patienten mit Anzeichen einer Depression mit Vorsicht angewendet werden sollte. Auch wird auf das Auftreten von Suizidgedanken in Phase III-Studien bei Teilnehmenden mit vorbestehenden psychiatrischen Störungen und/oder belastenden Lebensumständen in allen Behandlungsarmen, einschließlich Placebo, und dass bei Patientinnen und Patienten mit Depressionen eine Suizidneigung vorhanden sein kann und dass Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sein können hingewiesen. Dies ist entsprechend von den verordnenden Ärztinnen und Ärzten zu beachten.

Auch Eszopiclon ist gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation bei Patientinnen und Patienten, die Symptome einer Depression zeigen, mit Vorsicht anzuwenden.

Zudem weist Hennig darauf hin, dass die Verordnung von Daridorexant unwirtschaftlich erscheine. Dem Einwand wird entgegnet, dass die Aufnahme der Ausnahmeregelung für Daridorexant nicht aufgrund von Wirtschaftlichkeitsaspekten erfolgt.

Dass Eszopiclon durch die EMA nicht als new active substance eingestuft wurde, ist im Zusammenhang mit der Ausnahmeregelung für Daridorexant in Anlage III Nummer 32 ohne Relevanz. Zu den Ausführungen von Idorsia, dass die mit der Zulassung eines Arzneimittels festgestellte Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit im Anwendungsgebiet auch mit Blick auf Verordnungseinschränkungen oder -ausschlüsse nach § 92 Absatz 2 Satz 12 SGB V und Ausnahmen von diesen zu berücksichtigen sei, siehe Bewertung des 1. Einwands.

Außerdem ist eine zustimmende Stellungnahme der **Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)** eingegangen. Im Rahmen der mündlichen Anhörung führt die DGSM aus, dass es aus der Studienlage noch nicht ersichtlich ist, ob es nach Absetzen von Daridorexant zu Reboundeffekten kommt. Außerdem führt die DGSM aus, dass es für sie interessant ist, dass mit Daridorexant ein weiteres Präparat mit einem anderen Wirkmechanismus zur Verfügung steht.

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Anlage III (Verordnungseinschränkungen
und -ausschlüsse) – Nummer 32 (Daridorexant)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 12. April 2023

von 14:15 Uhr bis 14:46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll

Angemeldete Teilnehmende der Firma **HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Schleenhain

Herr Dr. Hofman

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH:**

Herr Dr. Kaskel

Herr Löchle

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG:**

Frau Kahl

Frau Brauckmann

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH):**

Frau ten Haaf

Angemeldeter Teilnehmender des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Wilken

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM):**

Frau Dr. Heidbreder

Herr Specht

Beginn der Anhörung: 14:15 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, heute haben wir ausnahmsweise mittwochs Anhörungen, weil wir in der nachösterlichen Zeit sind und durch den Ostermontag Terminverschiebungen haben. Wir sind jetzt im Anhörungsverfahren Verordnungsausschlüsse und -einschränkungen, hier Anlage III Nummer 32 Daridorexant. Hier ist der Regelungsinhalt, dass eine Ausnahmeregelung für Daridorexant für eine Verordnungsfähigkeit von über vier Wochen sowie redaktionelle Anpassungen und Neufassungen vorgesehen ist.

Stellung genommen haben die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Idorsia Pharmaceuticals Germany – das ist die Zulassungsinhaberin für den in Rede stehenden Wirkstoff –, MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG und HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG müssten anwesend sein Herr Dr. Schleenhain – ich sehe ihn nicht, ich höre ihn nicht – und Herr Dr. Hofman, für Idorsia Pharmaceuticals Germany Herr Dr. Kaskel und Herr Löchle, für MEDICE Arzneimittel Pütter Frau Kahl und Frau Brauckmann, für die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin Frau Dr. Heidbreder – Fragezeichen – und Herr Specht, für den BAH Frau ten Haaf, für den BPI Herr Wilken. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich will zunächst kurz vortragen, was wir im Stellungnahmeverfahren in Ihren Stellungnahmen an inhaltlichem Vortrag bekommen haben: Die DGSM stimmt der Regelung dem Grunde nach zu, allerdings sollte eine Anpassung an den ICD-11 erfolgen, und daher sollte „für eine Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie)“ geändert werden in „zur Behandlung der chronischen insomnischen Störung“.

Dann wird vorgetragen, die neue Aufteilung von Nummer 32 werde begrüßt, allerdings sei problematisch, dass unter Ziffer b einerseits indikationsbezogen und andererseits wirkstoffbezogen Ausnahmen aufgeführt würden. Der Grundsatz „so kurz wie möglich“ werde dadurch aufgeweicht. Das trägt unter anderem der BAH vor.

Dann wird gesagt, dass unter Ziffer b eine wirkstoffunabhängige Aufzählung erfolgen solle und für eine längerfristige Behandlung bei chronischen Erkrankungen jeweils der mindestens empfohlene bzw. maximal zulässige Verordnungszeitraum und die Beurteilungspflichten bezüglich der Weiterbehandlung aufgenommen werden sollten, so vor allem MEDICE.

Weiterhin wird vorgetragen, die vorgesehene Ausnahmeregelung sollte unter Einbeziehung der in den relevanten Zulassungen festgelegten Anwendungsgebiete, möglichen Anwendungsdauern und etwaigen Anwendungsrisiken neu gefasst werden, so vor allem der BAH.

Dann wird ausgeführt, der G-BA müsse prüfen, inwiefern auch für andere Sedativa eine Ausnahmeregelung aufzunehmen sei, so der BPI. Des Weiteren wird vorgetragen, dass die Bewertung nach § 35a von dem in Rede stehenden Wirkstoff noch nicht abgeschlossen sei und diese sich zudem nur auf die Anwendung von vier Wochen beziehe. Deshalb wird der gewählte Zeitpunkt der Einführung der Ausnahmeregelung in Frage gestellt. Dann wird vorgetragen, dass eine Ausnahmeregelung nicht erforderlich sei, in Einzelfällen sei eine Verordnung von mehr als vier Wochen bereits möglich.

Des Weiteren – so ein weiterer Vortrag – soll keine Ausnahmeregelung für Daridorexant aufgenommen werden. Die Entscheidung sei auf unvollständiger Datenlage getroffen. So führt es HENNIG ARZNEIMITTEL aus. Dann wird vorgetragen, dass Eszopiclon und Daridorexant

alternative Therapieansätze und im Gegensatz zu anderen Hypnotika für eine Behandlung von mehr als vier Wochen zugelassen seien. Da bei Daridorexant die Anwendung so kurz wie möglich sein sollte, gebe es keine verlässlichen Langzeitdaten, maximal über neun Monate lägen solche vor. Deshalb sei es eine ungerechtfertigte Ungleichbehandlung, da für Eszopiclon Daten für einen Zeitraum von zwölf Monaten vorlägen. Das trägt HENNIG vor.

Dann wird vorgetragen, dass für Daridorexant Sicherheitsrisiken, grundsätzliches Abhängigkeitspotenzial und noch keine „post-market-Daten“ vorlägen. Zudem gebe es eine Diskussion über ein erhöhtes Risiko für eine Depressionsverschlechterung sowie eine Erhöhung der Suizidrate, so HENNIG. Die Anwendung von Daridorexant sei gegenüber der Anwendung von Eszopiclon unwirtschaftlich, so des Weiteren die Firma HENNIG.

Das sind im Wesentlichen die Vorträge, die in den Stellungnahmen vorgetragen wurden. Ich sehe gerade, dass Herr Schleenhain, den wir eben von der Firma HENNIG vermisst haben, mittlerweile zugeschaltet ist. Vor diesem Hintergrund treten wir jetzt in eine Frage-und-Antwort-Runde ein.

Meine erste Frage geht an Herrn Specht von der DGSM. Herr Specht, könnten Sie uns vielleicht ein Gefühl dafür geben, wie der Stellenwert von Daridorexant im Vergleich zu anderen Hypnotika gesehen wird? Gibt es nach Ihrer Einschätzung nach dem Absetzen von Daridorexant einen Rebound-Effekt, den man zu erwarten hat? Haben Sie dafür ein Gefühl oder Anhaltspunkte?

Herr Specht (DGSM): Tatsächlich kann ich dazu nur ein Gefühl äußern. Aus der Studienlage ist für uns noch nicht ersichtlich, inwieweit es zu Reboundeffekten kommt. Ich kann bisher aus der Studienlage nur ableiten, dass es aus meiner Sicht nicht dazu kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Können Sie zum Stellenwert im Vergleich zu anderen Hypnotika eine Einschätzung abgeben?

Herr Specht (DGSM): Es ist für uns interessant, ein weiteres Präparat an der Hand zu haben, das einen anderen Wirkmechanismus hat, weil wir wissen, dass nicht alle Patienten zuverlässig zum Beispiel auf Zolpidem reagieren. Es ist ein anderer Ansatzpunkt, der für einige Patienten sehr profitabel sein kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es Fragen von den Bänken oder der Patientenvertretung? – Herr Ermisch, GKV-Spitzenverband, bitte.

Herr Dr. Ermisch: Ich will noch einmal die Thematik der Reboundphänomene aufgreifen, vielleicht in die Runde des Herstellers, der die Studien dazu verantwortet und letztlich die Berichte der Zulassungsbehörden wahrscheinlich am besten von uns allen kennt. Wir haben auf der einen Seite die Aussage in der SmPC, dass man Daridorexant absetzen könne, ohne die Dosis zu reduzieren, und auf der anderen Seite den Bericht der FDA, den auch das „Arzneitelegramm“ aufgegriffen hat, der sehr eindrucksvolle Grafiken zur deutlichen Verschlechterung der Schlafsymptomatik unmittelbar nach Absetzen zeigt. Das „Arzneitelegramm“ macht in seinem Bericht einen möglichen Zusammenhang zu einer Abhängigkeitsproblematik auf, die dadurch befördert werden könnte. Es ist für mich einigermaßen schwer, das einzuordnen. Deshalb wäre es schön, wenn Sie uns weiterhelfen könnten, warum die beiden Zulassungsbehörden die Problematik scheinbar deutlich unterschiedlich betrachten und was Sie als Herstellende dazu beitragen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ermisch. – Herr Kaskel oder Herr Löchle, können Sie uns dazu Erhellung geben?

Herr Löchle (Idorsia Pharmaceuticals Germany): Ich übergebe das Herrn Kaskel.

Herr Dr. Kaskel (Idorsia Pharmaceuticals Germany): Ich möchte betonen, dass die EMA die Zweckmäßigkeit von Daridorexant im Anwendungsgebiet verbindlich belegt hat. Das Anwendungsgebiet lautet: „Quviviq wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens drei Monaten anhalten und

eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.“ Damit steht erstmals in Deutschland ein Arzneimittel der neuen Substanzklasse der dualen Orexin-Rezeptor-Antagonisten zur Verfügung. Die Bedeutung von Daridorexant für die Patientenversorgung sehen wir vor allem darin, dass ein Missbrauchs- und Abhängigkeitsrisiko nach dem gegenwärtigen Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht gegeben ist. Dies schließt auch die Möglichkeit einer Langzeittherapie ein.

Zu der Frage Rebound möchte ich betonen, dass sich im europäischen Label solche Hinweise nicht finden. Die FDA hat das als Sicherheitshinweis aufgenommen, sagt aber auch, dass es derzeit keinen Standardansatz für die Bewertung und Definition von Rebound Schlafstörungen in klinischen Studien gibt und weitere Überlegungen zu einem geeigneten Ansatz für die Bewertung von Rebound Schlafstörungen in klinischen Studien für Schlafstörungen angestellt werden.

Ich möchte nochmals betonen, solche Hinweise finden sich im europäischen Label nicht. Diese Zulassung wäre mit der ganzen Diskussion, die wir dazu schon hatten, sicher nicht so ausgesprochen worden, wenn die EMA entsprechende Hinweise gefunden hätte. Ich möchte als Vergleich zeigen: Es gab eine positive Entscheidung des CHMP zu Lunivia. Dann ist die europäische Zulassung zurückgehalten worden. Der Grund war, dass die EMA Eszopiclon nicht als neue aktive Substanz klassifiziert hat und deshalb zum damaligen Zeitpunkt keine Marktexklusivität erteilt wurde.

Herr Löchle (Idorsia Pharmaceuticals Germany): Wenn ich zum Abschluss noch etwas zu den Unterschieden zwischen USA und Europa sagen darf: In den USA gibt es bereits zwei weitere DORAs, die zugelassen sind. Somit sind das Marktumfeld und die Betrachtung von Klasseneffekten oder Dingen, die anders als im europäischen Zulassungsumfeld – – In Europa ist Daridorexant der einzige zugelassene und endgültig bewertete duale Orexin-Rezeptor-Antagonist.

Herr Dr. Kaskel (Idorsia Pharmaceuticals Germany): Und hat – Entschuldigung, wenn ich ergänzen darf – auch den Status einer neuen aktiven Substanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Kaskel und Herr Löchle. – Herr Ermisch, ist Ihre Frage damit beantwortet, ansatzweise beantwortet, gar nicht beantwortet?

Herr Dr. Ermisch: Im Grunde haben Sie geschildert, was ich auch den Unterlagen entnehmen kann. Nur das mit der Einordnung haben Sie irgendwie ausgelassen. Ich bin jetzt genauso schlau wie vorher, muss ich ganz offen zugeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaskel.

Herr Dr. Kaskel (Idorsia Pharmaceuticals Germany): Entschuldigung, dass ich vorhin vergessen habe, das zu erwähnen. Es ist so, dass es in allen Idorsia-Studien ein unabhängiges data safety monitoring committee gab. Das war nicht mit Idorsia-Mitgliedern besetzt. Leider sind die Anhörungsmitschriften von vorletzter Woche noch nicht verfügbar, aber dort ist nicht gefunden worden, dass es hier solche Phänomene gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Gibt es weitere Fragen der Bänke oder noch eine Nachfrage, Herr Ermisch? – Weitere Fragen der Bänke? PatV? – Das sehe ich nicht. Dann gebe ich den anderen die Möglichkeit, aus Ihrer Sicht auf wesentliche Punkte hinzuweisen. Firma HENNIG, Sie hatten verschiedene Gesichtspunkte adressiert, was Wirksamkeit und Gleichbehandlung angeht. Möchten Sie das hier noch konkretisieren, präzisieren? Ich habe es eben vorgetragen. Wenn ja, würde ich Ihnen, Herr Dr. Schleenhain oder Herr Dr. Hofmann, die Möglichkeit dazu geben.

Herr Dr. Schleenhain (HENNIG ARZNEIMITTEL): Leider geht mein Video nicht, ich weiß nicht, warum. Aber das ist vielleicht nicht wichtig. Ich würde das Wort gern an Herrn Hofmann übergeben, gerade zum Thema Suizidalität als Gruppeneffekt und vor allen Dingen zum Thema

grundsätzliche Abhängigkeit, die dosisabhängig ist, weil das vielleicht noch einmal beleuchtet werden sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Hofmann.

Herr Dr. Hofman (HENNIG ARZNEIMITTEL): Wir sind der Ansicht, dass der Ausnahmetatbestand, insbesondere in der Art und Weise, wie er aktuell vorgesehen ist, auf einer unvollständigen Datengrundlage getroffen wurde. Wie Herr Schleenhain sagte, würden wir gern zwei Punkte hervorheben. Einmal ist es so, dass gerade die vulnerablen Gruppen, die ein besonderes Risiko für Abhängigkeit und Missbrauch zeigen, in den Zulassungsstudien ausgeschlossen waren. Wie andere Schlafmitteln besitzt Daridorexant aber ein dosisabhängiges Risiko für Abhängigkeiten und Missbrauch. Schon bei einer doppelten Dosis ist das Abhängigkeitsrisiko bei Daridorexant vergleichbar mit Zolpidem und somit sehr vergleichbar.

Es gibt auch einen besonderen Warnhinweis zu Daridorexant, vor allen Dingen bei Patienten mit Depression, weil dort eine erhöhte Suizidgefahr besteht und man von einem gewissen Klasseneffekt ausgehen kann. Eszopiclon dagegen zeigt aufgrund seiner anxiolytischen und antidepressiven Eigenschaften deutlich synergistische Effekte mit Antidepressiva. Gerade diese depressiven Insomnierer machen einen wesentlichen Teil der Populationen, die zu behandeln sind, aus. Das ist ein Kreis an Patienten, der in letzter Zeit deutlich wächst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hofmann. – Herr Kaskel, wollen Sie replizieren?

Herr Dr. Kaskel (Idorsia Pharmaceuticals Germany): Ja, vielen Dank. Ich möchte noch einmal auf den Bericht der Europäischen Medizinagentur von 2009 hinweisen, in dem steht, dass Lunivia keine new active substance ist und in der Wirkung Zolpidem vergleichbar, wenn ich das richtig verstanden habe. Ich bin da allerdings nicht so sehr drin. Da es aber verglichen wurde, wollte ich das noch erwähnen.

Das Zweite ist der Punkt hinsichtlich der AESI. Hier möchte ich betonen, dass in der relevanten Dosierung von 50 Milligramm keines der AESI in der Kategorie schwerwiegend war und dass alle AESI gemäß des Independent Safety Monitoring Boards leichter oder mäßiger Intensität waren. Das ist in den CSR alles bestens belegt und auch in der Fachinformation so abgebildet. In der zugelassenen Dosierung kam es hinsichtlich der Suizidgedanken zu keiner besonderen Nennung. Dass bei Junkies im Rahmen der Zulassung Studien durchgeführt werden müssen, ist allgemein der Fall. Es geht hier aber insbesondere um die zugelassene Dosierung, und hier zeigen sich keine Abhängigkeitszeichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Kaskel. – Herr Dr. Schleenhain hat sich dazu gemeldet. Bitte.

Herr Dr. Schleenhain (HENNIG ARZNEIMITTEL): Ich wollte noch zu Protokoll geben, dass auch für Daridorexant kein Zusatznutzen bestätigt werden konnte und dass es hier nicht um Junkies, sondern um Menschen geht, die Neigungen zu Abhängigkeiten haben. Das ist eine völlig andere Ebene. Wir sind hier nicht in irgendwelchem Bahnhofsmilieu, wo es um Junkies geht, sondern es geht um ganz normale Patienten, die in den Studien ausgeschlossen und im täglichen Leben noch nicht beobachtet wurden. Deshalb wissen wir schlicht und ergreifend nichts, und es besteht die große Gefahr, dass diese Patienten mit Abhängigkeiten reagieren, weil sie prinzipiell eine Neigung dazu haben. Diese Gruppe an Menschen ist viel höher als die von Ihnen genannte Junkiegruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH.

(Zuruf)

Jetzt mache ich einmal weiter. Ich möchte keine competition zwischen zwei Wettbewerbern haben, sonst machen wir nachher eine Litfaßsäule. Auf die eine Seite schreibt der eine seins

und der andere auf die andere Seite. Ich werde jetzt MEDICE zu Wort kommen lassen, sofern sie Ergänzungen vortragen möchten. Frau Kahl oder Frau Brauckmann?

Frau Kahl (MEDICE Arzneimittel Pütter): Vielen Dank. Wir haben keine weiteren Ergänzungen dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, dann den BAH, Frau ten Haaf.

Frau ten Haaf (BAH): Wir haben soweit keine weiteren Ergänzungen. Ich möchte nur noch zu den Ausführungen, die Sie am Anfang gemacht haben, sagen, dass wir diese Dinge generell auf die Nummer 32 Arzneimittel-Richtlinie Anlage III bezogen haben und nicht auf Daridorexant an sich, sondern dass das generell überarbeitet werden muss. Insbesondere ist es so, dass allgemein die Möglichkeit gegeben sein sollte, dass der Arzt unter medizinischen Gesichtspunkten längerfristig verordnen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau ten Haaf. – Herr Wilken für den BPI, bitte.

Herr Dr. Wilken (BPI): Vielleicht noch kurz einige Erläuterungen, den Kern hatten Sie vorgestellt, Herr Professor Hecken. Es geht uns darum, dass sich durch diese Veränderung implizit Auswirkungen auf andere unter die Nummer 32 fallende Mittel ergeben und dass es aus diesem Grund aus unserer Sicht geboten wäre, sich auch die weiteren Substanzen hinsichtlich der Zulassungssituation und der Evidenzlage etwas genauer anzuschauen. Wir haben hier zum großen Teil generische Substanzen, für die es nicht zu erwarten wäre, dass Hersteller unbedingt an den G-BA herantreten und für Änderungen werben. Es wäre also eine gute Gelegenheit, sich auch die Evidenzlage der anderen Substanzen anzuschauen, um durch die Änderung, die jetzt durch das Daridorexant entsteht, keine Ungleichgewichte gegenüber diesen Bestandssubstanzen zu haben. Das ist das Petitum, die Bitte an den G-BA, sich dessen nochmals anzunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wilken. – Herr Specht, haben Sie noch etwas, das über das hinausgeht, was wir eben mit den Reboundeffekten etc. pp. beantwortet haben?

Herr Specht (DGSM): Keine Anmerkungen von uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Dann darf jetzt Herr Kaskel noch einmal. Wir haben noch fünf Minuten Zeit, in denen wir den internen Diskurs noch einmal befördern können.

Herr Dr. Kaskel (Idorsia Pharmaceuticals Germany): Das ist sehr freundlich, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich muss zuerst schauen, dass wir das geschäftsmäßige Programm abwickeln. Wenn wir dann noch Zeit für Werbeblöcke haben, machen wir die, wobei das mit dem Werbeblock nicht böse gemeint ist.

Herr Dr. Kaskel (Idorsia Pharmaceuticals Germany): Wir sind insoweit immer in einer werbenden Situation, als dass wir Verständnis für die jeweilige Situation erwirken möchten. Vielen Dank für die Gelegenheit, noch einmal Stellung zu nehmen. Das Anwendungsgebiet von Daridorexant ist letztendlich mit der Zulassung hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels festgestellt. Dieses leitet auch nach § 92 Absatz 2 Satz 12 SGB V, aber Sie sind der Experte. Ich bin Mediziner, deshalb kann ich das nur ergänzen.

Ich wollte mir erlauben, noch einmal darauf hinzuweisen, dass das Anwendungsgebiet hier leiten sollte und dass aus unserer Sicht keine weiteren Beschränkungen zu sehen sind. Im Sinne der Patienten – ich möchte den Ausdruck von vorhin richtig gewertet wissen, der Ausdruck war nicht gut, er ist leider noch einmal aufgegriffen worden. Ich möchte aber sagen, dass sich bei den Patienten innerhalb des Anwendungsgebietes keinerlei Hinweise auf ein Abhängigkeitspotenzial gezeigt haben. Es ist auch so, dass es, wenn die Menschen, die unter einer chronischen insomnischen Störung leiden, auch unter einer zugrunde liegenden Störung

leiden, keine chronische insomnische Störung ist, sondern ein Symptom bei einer anderen Erkrankung. Diese muss bestmöglich behandelt sein, sonst wäre es nicht innerhalb des Labels. Das möchte ich noch einmal betonen. Wir hatten in den Zulassungsstudien solche Patienten, aber die müssen optimal therapiert sein, sonst kommen sie nicht für die Behandlung mit Daridorexant infrage. Das wollte ich noch ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaskel. – Herr Ermisch, GKV-SV.

Herr Dr. Ermisch: Da Herr Kaskel mehrfach darauf hingewiesen hat, dass das Label uns leiten sollte: Vielleicht können Sie mir noch eine Frage beantworten, die sich aus dem Label bzw. aus der Entstehungsgeschichte des Labels ergibt. Sie hatten ein deutlich weiteres Label beantragt, und gegenüber dem Antrag sind die Dauer der bestehenden Schlafstörung und die schwere Einwirkung auf die Tagesaktivität hinzugekommen. Das verstehe ich als dahin gehend Einschränkung, dass die Substanz für die anderen Patienten nicht geeignet ist, was wahrscheinlich nicht an der Wirksamkeit, sondern am Sicherheitsprofil liegen dürfte. Aber das ist meine Mutmaßung. Vielleicht können Sie mir erklären, warum die EMA von Ihrem Antrag abgewichen ist hin zu einer engeren Population.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ermisch. – Herr Kaskel, können Sie dazu etwas sagen?

Herr Dr. Kaskel (Idorsia Pharmaceuticals Germany): Ich denke, das ist eher dem geschuldet, dass wir diese Patienten in den Studien auch untersucht haben. Da wir alle sehr an den Health technology assessment-Fragestellungen interessiert sind, habe ich es als Glück empfunden, dass die Studien und die Zulassung übereinstimmen. Das ist doch das, wofür wir immer kämpfen. Ich bin seit September 2021 dabei und denke, dass dieses Medikament eine ganz besondere Beachtung finden sollte. Deshalb bin ich hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ermisch.

Herr Dr. Ermisch: Das nehme ich so hin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann hat sich Herr Löchle noch gemeldet.

Herr Löchle (Idorsia Pharmaceuticals Germany): Ich wollte noch einmal kurz auf etwas eingehen, falls es zu Unklarheiten hinsichtlich des Gebrauchs von Daridorexant bei depressiven Patienten kam. Ich lese kurz die Fachinformation hierzu vor. Ich glaube, wenn man sie ganz liest, ist sie selbsterklärend. „Bei Patienten mit primärer Depression, die mit Hypnotika behandelt werden, wurde eine Verschlechterung der Depression, Suizidgedanken und Suizidversuch berichtet. Wie andere Hypnotika auch, sollte Quviviq bei Patienten mit Anzeichen einer Depression mit Vorsicht angewendet werden.“ Also: Klasseneffekt, kein spezieller Daridorexant-Effekt. „In klinischen Studien der Phase III wurden vereinzelte Fälle mit Suizidgedanken bei Teilnehmern mit vorbestehender psychiatrischer Störung und/oder belastenden Umständen in allen Behandlungsgruppen einschließlich Placebo berichtet. Bei Patienten mit Depression kann eine Suizidneigung vorhanden sein, und Vorsichtsmaßnahmen können erforderlich sein.“ Ich lese daraus keine speziellen ... (akustisch unverständlich), Daridorexant deshalb anders zu beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Löchle. – Herr Ermisch, das nehmen wir auch zur Kenntnis. Okay. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann bedanke ich mich ganz herzlich bei Ihnen für Ihre schriftlichen Stellungnahmen, die wir sehr intensiv gelesen und diskutiert haben, und für das, was Sie uns heute ergänzend vorgetragen haben, was selbstverständlich in den weiteren Diskussionen im Unterausschuss berücksichtigt werden muss. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:46 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Inhalt

Bekanntmachung des Beschlusses im Bundesanzeiger

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens
 - 1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren
 - 1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 11. Oktober 2022

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 11. Oktober 2022 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) einzuleiten:

1. Anlage II (Lifestyle Arzneimittel) – Ergänzung und Aktualisierung
2. Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 32 (Daridorexant)

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der AM-RL Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der AM-RL werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 1. November 2022 zugeleitet:

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI), Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.), Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD), Pro Generika e. V., Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V., Gesellschaft für Phytotherapie e. V.

Das Stellungnahmerecht des BVMed ist beschränkt auf Änderungen der AM-RL, die sonstige in die Arzneimittelversorgung nach § 31 SGB V einbezogene Leistungen betreffen.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien

bis zum 2. Dezember 2022

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

E-Mail zu Nummer 1: life-style@g-ba.de

E-Mail zu Nummer 2: nb-am@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Entwürfe sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

Die Beschlüsse und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 11. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 92 Absatz 3a SGB V

per E-Mail

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Moh/uh (2022 AM-RL Anl.III Nr.32)

Datum:
1. November 2022

Stellungnahmeverfahren zu den Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) - Nummer 32 (Daridorexant)

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. Oktober 2022 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung einzuleiten. Anlage III der AM-RL soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)
Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse)
– Nummer 32 (Daridorexant)

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Absatz 3a SGB V erhalten Sie bis zum

2. Dezember 2022

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
nb-am@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlagelhrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.

Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema AM-RL, Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 32 (Daridorexant)

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 32 (Daridorexant)

Vom 11. Oktober 2022

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 11. Oktober 2022 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009, die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, beschlossen:

- I. Anlage III Nummer 32 wird in der Spalte „Arzneimittel und sonstige Produkte“ wie folgt gefasst:

Arzneimittel und sonstige Produkte
<p>„32. Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) zur Behandlung von Schlafstörungen,</p> <p>a) ausgenommen</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen oder • für eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung in medizinisch begründeten Einzelfällen. Eine längerfristige Anwendung von Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa ist besonders zu begründen. <p>b) ausgenommen</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Behandlung eines gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus (Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom) bei vollständig blinden Personen oder • für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren oder • Daridorexant für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung ist innerhalb der ersten 3 Monate und anschließend in regelmäßigen Abständen zu beurteilen.“

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 11. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse)
– Nummer 32 (Daridorexant)

Vom 11. Oktober 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf.....	3

1. Rechtsgrundlage

Der in § 92 Absatz 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Absatz 1, 72 Absatz 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Absatz 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Absatz 1 SGB V Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Verordnungsweise verbindlich festzulegen.

Danach kann der G-BA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischem oder therapeutischem Nutzen verfügbar ist.

Der G-BA legt in der Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) fest, welche Arzneimittel nach einer eigenen Nutzenbewertung oder einer Nutzenbewertung durch das IQWiG ggf. eingeschränkt verordnungsfähig oder von der Verordnung ausgeschlossen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Nach Anlage III Nummer 32 sind Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) zur Behandlung von Schlafstörungen,

- ausgenommen zur Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen
- ausgenommen für eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung in medizinisch begründeten Einzelfällen
- ausgenommen zur Behandlung eines gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus (Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom) bei vollständig blinden Personen
- ausgenommen für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren

von der Verordnung ausgeschlossen.

Gegen eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung von Schlafstörungen mit Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa spricht grundsätzlich das Abhängigkeitsrisiko und das Risiko der Medikalisierung. Dieses Risiko spiegelt sich auch in den Angaben zur Dauer der Anwendung in den Fachinformationen der jeweiligen bisher zugelassenen Arzneimittel wider.

Vor dem Hintergrund der erstmaligen Zulassung des Wirkstoffs Daridorexant zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, hat sich ein veränderter Sachverhalt ergeben. Für diese Patientinnen und Patienten kann eine länger als 4 Wochen dauernde Therapie mit diesem Mittel angezeigt sein. Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet ist die Anwendung nicht auf eine kurzzeitige Behandlung beschränkt. Anzeichen, die auf eine körperliche Abhängigkeit nach dem Absetzen der Behandlung hinweisen, gab es gemäß Fachinformation in klinischen Studien keine. Diesem

Umstand wird durch eine Anpassung der Regelung in Nummer 32 der Anlage III Rechnung getragen.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Behandlungsdauer gleichwohl so kurz wie möglich sein sollte. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung ist innerhalb von drei Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen zu beurteilen.

Vor diesem Hintergrund wird in Nummer 32 der Anlage III ein Ausnahmetatbestand für Daridorexant „für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben“, aufgenommen.

Für diese Patientinnen und Patienten kann entsprechend der Zulassung eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung mit Daridorexant in Betracht kommen.

Die Nutzenbewertung des Wirkstoffes nach § 35a SGB V bleibt hiervon unberührt.

Im Zuge der Änderung wird Anlage III Nummer 32 redaktionell überarbeitet und neu gefasst. Es erfolgt eine Unterteilung der Ausnahmen vom Verordnungsausschluss in einen Teil a) und einen Teil b), wobei in a) die Ausnahme zur Verordnung bis zu 4 Wochen sowie die Ausnahme für eine Verordnung länger als 4 Wochen in medizinisch begründeten Einzelfällen und in b) weitere Ausnahmetatbestände mit Wirkstoff- oder Indikationsbezug aufgeführt sind. Der neue Ausnahmetatbestand zu Daridorexant wird unter b) ergänzt. Der bislang nach der Aufzählung verortete Satz zur Begründungspflicht bei längerfristiger Anwendung („Eine längerfristige Anwendung von Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa ist besonders zu begründen.“) bezieht sich auf die Verordnung länger als 4 Wochen in medizinisch begründeten Einzelfällen und wird daher in Teil a) der entsprechenden Ausnahmeregelung angefügt.

3. **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat eine Arbeitsgruppe mit der Beratung und Vorbereitung von Beschlussempfehlungen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens bei Aktualisierung der Anlage III beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Oktober 2022 über die Änderung der Anlage III beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	04.04.2022 16.05.2022 13.06.2022 18.07.2022 15.08.2022 19.09.2022	Beratung über die Änderung von Anlage III Nummer 32
Unterausschuss Arzneimittel	11.10.2022	Beratung der Beschlussvorlage und Beschlussfassung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerFO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im G-BA erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin

Organisation	Straße	Ort
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 11. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

Vorab per E-Mail

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Moh (2022-Nr. 32)

Datum:
21. März 2023

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abzugeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge bezüglich der

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- **Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse)
– Nummer 32 (Daridorexant)**

eine mündliche Anhörung anberaunt.

Die Anhörung findet statt:

**am 12. April 2023
um 14:15 Uhr**

**im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
als eMeeting**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **30. März 2023** per E-Mail (**nb-am@g-ba.de**) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

Ausnahmsweise können Sie ihre Offenlegungserklärung als Scan oder Foto an **arzneimittel@g-ba.de** richten.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.

PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen