



IQWiG-Berichte – Nr. 957

Solriamfetol (Narkolepsie) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-47
Version: 1.0
Stand: 13.08.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Solriamfetol (Narkolepsie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

18.05.2020

Interne Auftragsnummer

A20-47

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Virginia Seiffart
- Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Ulrike Lampert
- Cornelia Rüdig
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Solriamfetol, Narkolepsie, Kataplexie, Nutzenbewertung, NCT00049803, NCT00066170, NCT02348593

Keywords: Solriamfetol, Narcolepsy, Cataplexy, Benefit Assessment, NCT00049803, NCT00066170, NCT02348593

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.3.1 Fragestellung A (Narkolepsie ohne Kataplexie) und Fragestellung B (Narkolepsie mit Kataplexie)	8
2.3.2 Zusätzlich vom pU bearbeitete Fragestellung (Narkolepsie mit und ohne Kataplexie)	15
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	17
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	19
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	19
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	19
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	19
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	24
3.2.1 Behandlungsdauer	24
3.2.2 Verbrauch	24
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	25
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	25
3.2.6 Versorgungsanteile	25

3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	26
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	27
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	27
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	28
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
5	Literatur	32
Anhang A – Ergänzende Darstellung der vom pU eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche.....		37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Solriamfetol.....	3
Tabelle 3: Solriamfetol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Solriamfetol.....	6
Tabelle 5: Solriamfetol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
Tabelle 6: Solriamfetol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	27
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	28
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	29
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekte Vergleiche (Fragestellung A und Fragestellung B).....	37
Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleiche (Fragestellung A und Fragestellung B).....	40
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Solriamfetol vs. Modafinil, Teilpopulation mit Narkolepsie ohne Kataplexie (Fragestellung A).....	42
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Solriamfetol vs. Natriumoxybat, Narkolepsie mit Kataplexie (Fragestellung B)	43

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation.....	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CGIc	Clinical Global Impression of Change
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ESS	Epworth Sleepiness Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MSLT	Multiple-Sleep-Latency-Test
MWT	Maintenance-of-Wakefulness-Test
OSA	obstruktive Schlafapnoe
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOREM	Sleep-onset Rapid Eye Movement
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Solriamfetol gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.05.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A und B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A und B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 (Abschnitt 3.1) und Modul 4 des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Solriamfetol gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.05.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei Erwachsenen mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie).

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 2 Fragestellungen, diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Solriamfetol

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Verbesserung der Wachheit und Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei Erwachsenen mit Narkolepsie (mit und ohne Kataplexie)		
A	Narkolepsie ohne Kataplexie	Modafinil oder Pitolisant
B	Narkolepsie mit Kataplexie	Natriumoxybat oder Pitolisant
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse Fragestellung A und Fragestellung B

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU identifiziert 1 RCT, in der Solriamfetol gegenüber Placebo verglichen wird (14-002). Zudem identifiziert er 1 RCT, in der Natriumoxybat gegenüber Placebo (OMC-SXB-15) und 1 RCT, in der sowohl Natriumoxybat als auch Modafinil gegenüber Placebo verglichen wird

(OMC-SXB-15). Mangels direkt vergleichender Studien zur Ableitung des Zusatznutzens von Solriamfetol gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien legt der pU für beide Fragestellungen je einen indirekten Vergleich (Fragestellung A: Solriamfetol vs. Modafinil; Fragestellung B: Solriamfetol vs. Natriumoxybat; jeweils über den Brückenkomparator Placebo) auf Basis der oben genannten RCTs vor.

Die vom pU vorgelegten RCTs mit Solriamfetol sowie mit Modafinil bzw. Natriumoxybat als auch die auf diesen Studien basierenden indirekten Vergleiche sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Insbesondere lag in allen 3 RCTs die Behandlungsdauer mit dem jeweiligen Wirkstoff im Vergleich zu Placebo deutlich unter 24 Wochen und war damit zu kurz um Aussagen zum Zusatznutzen von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung A und Fragestellung B im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Zudem war die erlaubte Vor- und Begleitmedikation zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit und / oder zur Behandlung der Kataplexien in allen 3 RCTs zum Teil eingeschränkt. Daher ist es insgesamt fraglich, ob die in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine, im Rahmen des deutschen Versorgungskontexts angemessene unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität erhalten haben. Zudem war entgegen den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformationen in den Studien keine patientenindividuelle Doseinstellung von Solriamfetol, Modafinil oder Natriumoxybat gegeben. Unabhängig von der fehlenden Relevanz der Studien, sind die vom pU für Fragestellung A und Fragestellung B herangezogenen Studien für einen indirekten Vergleich auch nicht ähnlich genug. Dies ist insbesondere auf die unterschiedliche Vor- und Begleitbehandlung der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zurückzuführen.

Zusätzlich vom pU bearbeitete Fragestellung

Der pU bearbeitet in Modul 4 A seines Dossiers eine zusätzliche Fragestellung: Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Solriamfetol bei der Gesamtpopulation erwachsener Patientinnen und Patienten mit übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) im Vergleich zu Pitolisant. Der pU legt für diese Fragestellung einen indirekten Vergleich der Solriamfetol-Studie 14-002 und der Pitolisant-Studien Harmony I und Harmony Ibis über den Brückenkomparator Placebo vor.

Auf Basis der im Dossier vorliegenden Informationen sind die vom pU vorgelegten Daten zur Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie (mit und ohne Kataplexie) nicht geeignet um eine Aussage zum Zusatznutzen von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie sind als Teilgruppen in den beiden oben aufgeführten Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst. Der Zusatznutzen ist gemäß Festlegung des G-BA für die vom G-BA bestimmten Teilpopulationen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Solche Auswertungen legt der pU für den Vergleich von Solriamfetol gegenüber Pitolisant nicht vor. Unabhängig davon sind auch

die vom pU für diesen Vergleich herangezogenen Studien aufgrund der zu kurzen Studiendauer von 8 bis 12 Wochen nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Solriamfetol geeignet. Zudem ist fraglich, ob die in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine im Rahmen des deutschen Versorgungskontexts angemessene unterstützende Behandlung zur Linderung ihrer Symptome und zur Verbesserung der Lebensqualität erhalten haben.

Ergebnisse

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages mit Narkolepsie (mit und ohne Kataplexie) vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Solriamfetol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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

Tabelle 3: Solriamfetol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung der Wachheit und Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei Erwachsenen mit Narkolepsie (mit und ohne Kataplexie)			
A	Narkolepsie ohne Kataplexie	Modafinil oder Pitolisant	Zusatznutzen nicht belegt
B	Narkolepsie mit Kataplexie	Natriumoxybat oder Pitolisant	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei Erwachsenen mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie).

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 2 Fragestellungen, diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Solriamfetol

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Verbesserung der Wachheit und Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei Erwachsenen mit Narkolepsie (mit und ohne Kataplexie)		
A	Narkolepsie ohne Kataplexie	Modafinil oder Pitolisant
B	Narkolepsie mit Kataplexie	Natriumoxybat oder Pitolisant
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Für beide Fragestellungen folgt der pU der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Aus den vom G-BA genannten Optionen wählt er für Fragestellung A Modafinil und für Fragestellung B Natriumoxybat aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht nicht den Einschlusskriterien des pU, der RCTs mit einer Mindeststudiendauer von 8 Wochen einschließt. Die sich daraus ergebenden Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung von Solriamfetol werden in Abschnitt 2.3.1 erläutert.

Zusätzlich vom pU bearbeitete Fragestellung

Der pU bearbeitet in Modul 4 A seines Dossiers eine zusätzliche Fragestellung: Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Solriamfetol bei der Gesamtpopulation erwachsener Patientinnen und Patienten mit übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) im Vergleich zu Pitolisant. Dazu legt er in Ermangelung direkt vergleichender Studien einen adjustierten indirekten Vergleich vor (siehe Abschnitt 2.3).

Die Bearbeitung der zusätzlichen Fragestellung begründet der pU damit, dass Pitolisant für beide Fragestellungen als eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA festgelegt worden sei. Da in den identifizierten Quellen zu den Studien mit Pitolisant (Harmony I [2-9] und Harmony Ibis [6-8,10,11]) keine vollständigen Analysen zu den vom G-BA bestimmten Teilpopulationen präsentiert worden seien, sei ein Vergleich der für Fragestellung A und Fragestellung B relevanten Teilpopulationen auf Basis der identifizierten Studien zu Pitolisant nicht möglich. Zudem hätten sich in der Solriamfetol-Studie (14-002) keine Effektmodifikationen durch das Merkmal Kataplexie (ja / nein) bei den koprimaryn Wirksamkeitsendpunkten Epworth Sleepiness Scale (ESS) und Maintenance-of-Wakefulness-Test (MWT) gezeigt. Vor diesem Hintergrund ist es aus Sicht des pU adäquat, einen Vergleich von Solriamfetol gegenüber Pitolisant für die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie (mit und ohne Kataplexie) für die Nutzenbewertung von Solriamfetol heranzuziehen.

Auf Basis der im Dossier vorliegenden Informationen sind die vom pU vorgelegten Daten zur Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie (mit und ohne Kataplexie) aus dem indirekten Vergleich von Solriamfetol gegenüber Pitolisant und der zu der Solriamfetol-Studie 14-002 zugehörigen 1-armigen Langzeitstudie 14-005 [12-16] nicht geeignet um eine Aussage zum Zusatznutzen von Solriamfetol abzuleiten. Dies wird in Abschnitt 2.3.2 näher begründet.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Solriamfetol (Stand zum 28.02.2020)
- bibliografische Recherche zu Solriamfetol (letzte Suche am 02.04.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Solriamfetol (letzte Suche am 19.02.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Solriamfetol (letzte Suche am 19.02.2020)
- bibliografische Recherche zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 23.04.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 20.02.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 19.02.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Solriamfetol (letzte Suche am 27.05.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU identifiziert mit seiner Informationsbeschaffung ebenfalls keine direkt vergleichenden, randomisierten kontrollierten Studien zum Vergleich von Solriamfetol mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien. In Ermangelung an direkt vergleichenden Studien, legt der pU für beide Fragestellungen indirekte Vergleiche, jeweils über den Brückenkomparator Placebo, vor (siehe unten).

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Fragestellungen A und B sowie für die zusätzlich vom pU bearbeitete Fragestellung (Narkolepsie mit und ohne Kataplexie) nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Solriamfetol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden näher begründet. Dabei wird zunächst die vom pU vorgelegte Evidenz beschrieben. Danach wird erläutert, warum sich aus den vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

2.3.1 Fragestellung A (Narkolepsie ohne Kataplexie) und Fragestellung B (Narkolepsie mit Kataplexie)

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU stellt in Modul 4 A seines Dossiers zunächst die Ergebnisse der Studie 14-002 [17-22], die Solriamfetol gegenüber Placebo vergleicht, sowohl für die Gesamtpopulation (Narkolepsie mit und ohne Kataplexie), als auch für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie (Fragestellung A) dar. In Modul 4 B stellt er ausschließlich die Ergebnisse der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie (Fragestellung B) der Studie 14-002 dar.

Zur Ableitung des Zusatznutzens für Fragestellung A (Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie) schließt der pU für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Studie 14-002 für Solriamfetol und die Studie OMC-SXB-22 für Modafinil [23-26] ein. Der Vergleich erfolgt über den Brückenkomparator Placebo. Für den Vergleich zieht der pU aus beiden Studien der Fragestellung entsprechende Teilpopulationen heran.

Zur Ableitung des Zusatznutzens für Fragestellung B (Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie) schließt der pU für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Studie 14-002 für Solriamfetol und die Studien OMC-SXB-15 [27-32] und OMC-SXB-22 für Natriumoxybat ein. Der Vergleich erfolgt ebenfalls über den Brückenkomparator Placebo. Für den Vergleich zieht der pU aus den Studien 14-002 und OMC-SXB-22 der Fragestellung entsprechende Teilpopulationen und aus der Studie OMC-SXB-15 die Gesamtpopulation heran.

Unterstützend legt der pU für beide Fragestellungen Ergebnisse der zu der Solriamfetol-Studie 14-002 zugehörigen 1-armigen Langzeitstudie 14-005 vor, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Da der pU zu den Fragestellungen teilweise Daten aus jeweils denselben Studien vorlegt, wird im Folgenden die vom pU vorgelegte Evidenz zunächst zusammenfassend beschrieben. Charakteristika der vom pU vorgelegten Studien und Populationen bzw. Teilpopulationen sind in Tabelle 9 bis Tabelle 12 in Anhang A dargestellt.

Studie 14-002 (Solriamfetol vs. Placebo, Fragestellung A und Fragestellung B)

Bei der Studie 14-002 handelt es sich um eine 12-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Zulassungsstudie von Solriamfetol. Eingeschlossen wurden Erwachsene zwischen 18 und 75 Jahren mit diagnostizierter Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie). Die Diagnose erfolgte nach den Kriterien der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen, 3. Auflage (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3) oder des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen, 5. Auflage (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5). Zudem sollten die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen ESS-Wert ≥ 10 und eine durchschnittliche Schlafatlenzzeit von < 25 Minuten in den ersten 4 von insgesamt 5 Durchgängen des 40-minütigen MWT aufweisen, sowie eine durchschnittliche nächtliche Schlafzeit von ≥ 6 Stunden haben. Die Patientenpopulation der Studie entspricht dem Anwendungsgebiet. Die Einnahme von Medikamenten, welche die Bewertung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit oder der Kataplexie beeinflussen können war vor und während der Studie untersagt bzw. die Medikamente mussten innerhalb eines Zeitraums von mindestens 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn ausgewaschen werden, bis die Patientinnen und Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes ihr Ausgangsniveau der Tagesschläfrigkeit bzw. der Kataplexie für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn erreicht hatten (siehe unten sowie Tabelle 10).

In die Studie wurden insgesamt 239 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 auf die Studienarme Solriamfetol 75 mg (N = 59), Solriamfetol 150 mg (N = 60), Solriamfetol 300 mg (N = 60) und Placebo (N = 60) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte nach der An- oder Abwesenheit einer Kataplexie. Der pU schließt den Studienarm Solriamfetol 300 mg aufgrund der fehlenden Zulassung dieser Dosierung nicht in seine Nutzenbewertung ein. Entsprechend dem Kataplexiestatus wurden vom pU Teilpopulationen für Fragestellung A und Fragestellung B zur Nutzenbewertung herangezogen. Für Fragestellung A wurden Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie betrachtet (Solriamfetol 75 mg: n = 28, Solriamfetol 150 mg: n = 29; Placebo n = 30). Für Fragestellung B wurden Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie (Solriamfetol 75 mg: n = 31, Solriamfetol 150 mg: n = 31; Placebo: n = 30) betrachtet.

Koprimäre Endpunkte der Studie waren die Veränderung der mittleren Schlafatlenzzeit im 40-Minuten-MWT von Studienbeginn zu Woche 12 und die Veränderung des ESS-Werts von

Studienbeginn zu Woche 12. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte zu Morbidität, sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

OMC-SXB-15 (Natriumoxybat vs. Placebo, Fragestellung B)

Bei der Studie OMC-SXB-15 handelt es sich um eine 8-wöchige, randomisierte, doppelblinde Studie, in der verschiedene Natriumoxybat-Dosierungen (4,5 g vs. 6 g vs. 9 g) mit Placebo verglichen wurden. Eingeschlossen wurden Jugendliche und Erwachsene ab 16 Jahren mit diagnostizierter Narkolepsie mit Kataplexie. Die Diagnose der Narkolepsie sollte basierend auf einer Polysomnografie und einem Multiple-Sleep-Latency-Test (MSLT), durchgeführt innerhalb der letzten 5 Jahre, erfolgt sein. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten gegenwärtig Symptome der Narkolepsie, einschließlich übermäßige Tagesschläfrigkeit, Kataplexie und fast täglich wiederkehrende Einschlafattacken in den letzten 3 Monaten, aufweisen. Während der Baselinephase (14 bis 21 Tage) mussten die Patientinnen und Patienten zudem ≥ 8 Kataplexie-Attacken pro Woche aufweisen um in die Studie eingeschlossen zu werden. Die eingeschlossene Patientenpopulation entspricht damit nicht ganz der vorliegenden Fragestellung B, da in die Studie auch Jugendliche ab 16 Jahren eingeschlossen wurden. Natriumoxybat ist jedoch nur für Erwachsene zugelassen [33]. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Jugendliche unter 18 Jahren entgegen der Zulassung von Natriumoxybat in die Studie eingeschlossen wurden. Die erlaubte Vor- und Begleitmedikation zur Behandlung der Kataplexien war in der Studie eingeschränkt, Medikamente zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit durften in stabiler Dosierung weitergenommen werden (siehe unten sowie Tabelle 10).

In die Studie wurden insgesamt 285 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 auf die Studienarme Natriumoxybat 4,5 g (N = 75), Natriumoxybat 6 g (N = 71), Natriumoxybat 9 g (N = 68) und Placebo (N = 71) randomisiert. Angaben zu einer Stratifizierung liegen nicht vor.

Koprimäre Endpunkte der Studie waren die Veränderung des ESS-Werts von Studienbeginn zu Woche 8 und Anteil der Patientinnen und Patienten mit starker und sehr starker Verbesserung der Clinical Global Impression of Change (CGIc) von Studienbeginn zu Woche 8. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte zu Morbidität, sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

OMC-SXB-22 (Modafinil vs. Placebo, Fragestellung A; Natriumoxybat vs. Placebo Fragestellung B)

Bei der Studie OMC-SXB-22 handelt es sich um eine 8-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der Natriumoxybat, Modafinil oder eine Kombination der beiden Wirkstoffe miteinander verglichen wurden. Eingeschlossen wurden Erwachsene ≥ 18 Jahre mit diagnostizierter Narkolepsie. Die Diagnose der Narkolepsie erfolgte nach den Kriterien der ICSD-2. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten vor Studienbeginn mit Modafinil (200 bis 600 mg/Tag) vorbehandelt worden sein, davon mindestens 1 Monat vor Studienbeginn in einer stabilen Dosierung. Eine Auswaschphase

war in der Studie nicht vorgesehen. Die erlaubte Vor- und Begleitmedikation war in der Studie eingeschränkt (siehe unten sowie Tabelle 10).

In die Studie wurden insgesamt 231 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 auf die Studienarme Natriumoxybat (N = 55), Modafinil (N = 63), Natriumoxybat plus Modafinil (N = 57) und Placebo (N = 56) randomisiert. Die Kombination aus Natriumoxybat und Modafinil ist nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet. Angaben zu einer Stratifizierung in der Studie liegen nicht vor. Die Anwesenheit einer Kataplexie war kein explizites Einschlusskriterium für die Studie. Die Einteilung der Patientenpopulation in Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie mit bzw. ohne Kataplexie erfolgte daher retrospektiv. Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie wurden anhand der medizinischen Vorgeschichte einer Kataplexie, der Einnahme antikataleptischer Medikamente oder dem Vorhandensein einer Sleep-onset-Rapid-Eye-Movement(SOREM)-Phase in der nächtlichen Polysomnografie identifiziert. Alle anderen Patientinnen und Patienten wurden der Teilpopulation mit Narkolepsie ohne Kataplexie zugeordnet. Die so gebildeten Teilpopulationen wurden vom pU für Fragestellung A bzw. Fragestellung B zur Nutzenbewertung herangezogen. Dabei zieht er für Fragestellung A (Narkolepsie ohne Kataplexie) die Studienarme Modafinil (n = 37) und Placebo (n = 23) und für Fragestellung B (Narkolepsie mit Kataplexie) die Studienarme Natriumoxybat (n = 14) und Placebo (n = 32) heran.

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung der mittleren Schlaflatenzzeit im 20-Minuten-MWT von Studienbeginn zu Woche 8. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen.

Vom pU als unterstützende Evidenz herangezogene Studie 14-005

Bei der Studie 14-005 [12-16] handelt es sich um eine 52-wöchige, offene, nicht randomisierte Verlängerungsstudie zu Solriamfetol, an der Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) oder mit OSA teilnehmen konnten, die zuvor bereits in eine Studie des pU mit Solriamfetol (14-002, 14-003, 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 201 oder ADX-N05 202) eingeschlossen waren. Die Patientinnen und Patienten wurden patientenindividuell auf die maximal tolerierbare Dosis Solriamfetol (75 mg, 150 mg oder 300 mg) eingestellt. Die Studie beinhaltete zudem eine 2-wöchige randomisierte und doppelblinde Entzugsphase nach etwa der Hälfte der Behandlungszeit, in der die Patientinnen und Patienten entweder ihre zuvor eingestellte Solriamfetol-Dosis beibehielten oder Placebo bekamen. Nach den 2 Wochen erhielten die Patientinnen und Patienten im Placeboarm wieder ihre ursprüngliche Dosierung für Solriamfetol.

Für Fragestellung A stellt der pU die Daten der Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie und für Fragestellung B die Daten der Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie ergänzend dar. Die Ergebnisse werden für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt, da sich aufgrund des fehlenden Vergleichsarms keine

Aussagen zum Zusatznutzen von Solriamfetol gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien für Fragestellung A bzw. Fragestellung B ableiten lassen.

Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung

Studiendauer der vom pU eingeschlossenen Studien nicht ausreichend

Die vom pU vorgelegten RCTs sind aufgrund ihrer zu kurzen Behandlungsdauer von 8 bis 12 Wochen nicht für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet Narkolepsie geeignet. Bei der Narkolepsie handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. Auch die Allgemeinen Methoden des IQWiG beschreiben, dass Kurzzeitstudien für die Evaluation von Interventionen zur Behandlung chronischer Erkrankungen in der Regel nicht für die vollständige Nutzenbewertung geeignet sind [34]. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn die Behandlung über mehrere Jahre oder sogar lebenslang erforderlich ist. Folglich sind für Aussagen zum Zusatznutzen Langzeitstudien erforderlich, da nicht nur kurzfristige Effekte, sondern insbesondere Langzeiteffekte von Interesse sind. Dies betrifft nicht nur Aussagen zu Nutzenendpunkten, sondern auch Schadenendpunkte, da sich unerwünschte Ereignisse (UEs) eventuell erst mit einer längeren Einnahme des Arzneimittels zeigen könnten.

Der pU schließt in seinem Dossier Studien mit einer Mindeststudiendauer von 8 Wochen ein und erachtet diesen Zeitraum als ausreichend um aussagekräftige Ergebnisse zu der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität erzielen zu können. Zwar gebe es keine spezifischen EMA-Richtlinien für die Entwicklung medizinischer Produkte zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit. Eine mindestens 8-wöchige Studiendauer ist aus Sicht des pU jedoch ein etabliertes Design für einen Wirksamkeitsnachweis im Indikationsgebiet, das auch bereits in Studien zu Modafinil, Natriumoxybat und Pitolisant eingesetzt worden sei. Zudem habe der G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu Pitolisant eine Studiendauer von 7 Wochen zum Nachweis des Zusatznutzens akzeptiert [7]. Zum Nachweis der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol über einen Zeitraum von 52 Wochen verweist der pU auf Langezeitdaten aus der 1-armigen Studie 14-005.

Der Argumentation des pU wird nicht zugestimmt. Für die Nutzenbewertung von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet sind für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden Studien von mindestens 24 Wochen notwendig.

Einschränkung der Begleitmedikation in den Studien

Bei der Narkolepsie handelt es sich um eine lebenslang andauernde Erkrankung mit variabler Intensität der Symptome im Verlauf. Neben verhaltensmodifizierenden Maßnahmen wie der Verbesserung von Coping-Strategien, Schlafhygiene oder der Einhaltung individuell angepasster Tagschlafepisoden, zielt die medikamentöse Behandlung vor allem auf die Hauptsymptome der Erkrankung ab. Die übermäßige Tagesschläfrigkeit kann durch verschiedene Stimulanzen bzw. wachfördernde Medikamente behandelt werden, andere Medikamente können die Kataplexien lindern. In den vom pU eingeschlossenen Studien (14-002, OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22) war die medikamentöse Vor- und Begleittherapie

zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit und / oder der Kataplexien zusätzlich zur Studienmedikation jedoch zum Teil eingeschränkt (siehe Tabelle 10).

In der Studie 14-002 war die Einnahme jeglicher Medikamente, die die Bewertung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit oder der Kataplexien beeinflussen können vor und während der Studie untersagt bzw. die Medikamente mussten innerhalb eines Zeitraums von mindestens 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn ausgewaschen werden bis die Patientinnen und Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes ihr Ausgangsniveau der Tagesschläfrigkeit bzw. der Kataplexie für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn erreicht hatten. Gemäß Fachinformation von Solriamfetol ist lediglich die gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) kontraindiziert [35].

In der Studie OMC-SXB-15 sollten Antidepressiva oder jegliche anderen Medikamente zur Behandlung der Kataplexie während der Entzugsphase (21 Tage) der Studie ausgeschlichen und in der darauffolgenden Auswaschphase (5 bis 18 Tage) der Studie vor der Randomisierung ausgewaschen werden. Die Einnahme von Stimulanzien zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit (z. B. Modafinil) in stabiler Dosierung war vor und während der Studie erlaubt.

In der Studie OMC-SXB-22 war die Einnahme von Antidepressiva bei unveränderter Dosierung vor und während der Studie erlaubt. Weitere Angaben in Bezug auf erlaubte bzw. nicht erlaubte Vor- und Begleitmedikationen zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit oder zur Behandlung der Kataplexie liegen in den verfügbaren Studienunterlagen nicht vor.

Aufgrund der genannten Einschränkungen zur symptomatischen Begleittherapie in den Studien ist es insgesamt fraglich, ob die in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine im Rahmen des deutschen Versorgungskontexts angemessene, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität erhalten haben.

Dosierung von Solriamfetol, Natriumoxybat und Modafinil

Gemäß Fachinformation soll die tägliche Dosis von Solriamfetol, Natriumoxybat und Modafinil im Rahmen einer vorgegebenen Spanne an möglichen Dosierungen patientenindividuell je nach klinischem Ansprechen bzw. Verträglichkeit angepasst werden [33,35,36]. Eine patientenindividuelle Dosistitration war jedoch in allen Studien nicht gegeben.

In der Studie 14-002 erfolgte im 75-mg-Arm während der Studie keine Dosisanpassung von Solriamfetol, während die Patientinnen und Patienten im 150-mg-Arm unabhängig von klinischem Ansprechen forciert nach 3 Tagen von 75 mg auf die zugelassene Höchstdosierung von 150 mg titriert wurden. Laut Fachinformation [35] beträgt die empfohlene Anfangsdosis 75 mg/Tag und kann frühestens nach 3 Tagen auf die empfohlene Tageshöchstdosis von 150 mg/Tag titriert werden. Die Entscheidung darüber sollte auf dem klinischen Ansprechen der Patientinnen und Patienten basieren. Demnach waren Patientinnen und Patienten im

75-mg-Arm potenziell unterversorgt, während Patientinnen und Patienten im 150-mg-Arm forciert auf die zugelassene Höchstdosierung titriert wurden.

In der Studie OMC-SXB-15 erfolgte im 4,5 g-Arm während der Studie keine Dosisanpassung von Natriumoxybat. In den anderen Armen wurden die Patientinnen und Patienten unabhängig von Wirksamkeit und Verträglichkeit während der Studie gemäß dem in Tabelle 10 angegebenen Schema forciert auf 6 g bzw. 9 g Natriumoxybat pro Tag titriert. Auch hier waren Patientinnen und Patienten teilweise potenziell unterversorgt, während andere Patientinnen und Patienten forciert auf die zugelassene Höchstdosierung titriert wurden. In der Studie OMC-SXB-22 wurden die Patientinnen und Patienten im Natriumoxybat-Arm mit einer Anfangsdosis von 6 g/Tag Natriumoxybat für 4 Wochen behandelt. Im Anschluss daran wurde die Dosis aller Patientinnen und Patienten auf die zugelassene Höchstdosierung von 9 g/Tag forciert gesteigert und die Behandlung für weitere 4 Wochen fortgesetzt. Entgegen der Empfehlung der Fachinformation von Natriumoxybat [33] waren in beiden Studien keine Dosisanpassungen je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit vorgesehen. Die Patientinnen und Patienten hatten somit ein potenziell höheres Risiko für Nebenwirkungen. In der Fachinformation wird z. B. explizit darauf hingewiesen, dass Natriumoxybat eine Atemdepression verursachen kann.

In der Studie OMC-SXB-22 nahmen die Patientinnen und Patienten im Modafinil-Arm ihre individuelle, stabile Modafinil-Dosierung (200 bis 600 mg) aus der Zeit vor Studienbeginn in der Studie verblindet weiter. Entgegen der Empfehlung der Fachinformation von Modafinil [36] waren keine Dosisanpassungen je nach Ansprechen während der Studie vorgesehen. Zudem wurden Patientinnen und Patienten, die in der Studie eine Dosierung von 600 mg pro Tag erhielten, entgegen der Zulassung mit einer zu hohen Modafinil-Dosis behandelt. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten im Modafinil-Arm mit 600 mg/Tag Modafinil behandelt wurden.

Fehlende Ähnlichkeit der vom pU eingeschlossenen Studien (Fragestellung A und Fragestellung B)

Voraussetzung für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist die hinreichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien. Unabhängig von der fehlenden Relevanz der Studien in Bezug auf Studiendauer und adäquater, symptomatischer Begleitbehandlung sowie patientenindividueller DosisEinstellung, sind die vom pU für Fragestellung A und Fragestellung B herangezogenen Studien für einen indirekten Vergleich auch nicht ähnlich genug. Dies ist insbesondere auf die unterschiedliche Vor- und Begleitbehandlung der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zurückzuführen:

- Studie 14-002: die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren nicht vorbehandelt (Medikamente zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit und der Kataplexien waren nicht erlaubt und mussten vor Studienbeginn ausgewaschen werden)

- Studie OMC-SXB-15: die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten durften während der Studie Stimulanzien einnehmen, antikataplektische Medikamente waren nicht erlaubt und mussten vor Studienbeginn ausgewaschen werden; die Mehrheit (78 %) der Patientinnen und Patienten nahm während der Studie Stimulanzien ein; 41 % nahmen während der Studie Modafinil ein
- Studie OMC-SXB-22: die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren mit Modafinil vorbehandelt, wobei keine Auswaschphase stattgefunden hat; die Patientinnen und Patienten insbesondere im Placeboarm befanden sich während der Studie auf Modafinil Entzug

Die in die Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen sind aufgrund der unterschiedlichen Vor- und Begleitbehandlung nicht vergleichbar und für die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht geeignet.

Die unterschiedlichen Vorgaben in den Studien in Bezug auf die erlaubte bzw. nicht erlaubte Vor- und Begleitmedikation spiegelt sich auch in den Ausgangswerten für die Krankheitscharakteristika ESS und MWT der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wieder. So weisen die nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten der Studie 14-002 sowohl eine kürzere mittlere bzw. mediane Schlafatlenzzeit gemessen anhand des MWT als auch einen höheren, mittleren ESS-Wert zu Studienbeginn im Vergleich zu den Patientinnen und Patienten der Studien OMC-SXB-22 und OMC-SXB-15 auf (siehe Tabelle 11 und Tabelle 12).

Zusammenfassung

Insgesamt liegen keine Daten vor, die zur Beantwortung der Fragestellungen A und B der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet sind. Dies ist zum einen durch zu kurze Behandlungsdauern in allen vorgelegten RCTs bedingt. Zum anderen ist fraglich, ob die in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine im Rahmen des deutschen Versorgungskontexts angemessene unterstützende Behandlung zur Linderung ihrer Symptome und zur Verbesserung der Lebensqualität erhalten haben. Zudem war entgegen den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformationen in den Studien keine patientenindividuelle Doseinstellung von Solriamfetol, Modafinil oder Natriumoxybat gegeben. Unabhängig davon sind aber auch die vorgelegten indirekten Vergleiche für beide Fragestellungen aufgrund der unterschiedlichen Vor- und Begleitbehandlung in den Studien nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol geeignet.

2.3.2 Zusätzlich vom pU bearbeitete Fragestellung (Narkolepsie mit und ohne Kataplexie)

Für seine zusätzliche Fragestellung, der Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol in der Gesamtpopulation erwachsener Patientinnen und Patienten mit übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) im Vergleich zu Pitolisant, legt der pU einen indirekten Vergleich der Solriamfetol-Studie 14-002 und der Pitolisant-Studien

Harmony I [2-9] und Harmony Ibis [6-8,10,11] über den Brückenkomparator Placebo vor. Die beiden letztgenannten Studien gehen dabei metaanalytisch zusammengefasst in den indirekten Vergleich ein. Insgesamt leitet der pU auf Basis dieses indirekten Vergleichs und unter Berücksichtigung der Daten zur Langzeitwirksamkeit von Solriamfetol aus der Studie 14-005 (siehe oben), einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Solriamfetol in der Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ab.

Auf Basis der im Dossier vorliegenden Informationen sind die vom pU vorgelegten Daten zur Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie (mit und ohne Kataplexie) aus dem indirekten Vergleich von Solriamfetol gegenüber Pitolisant und der Langzeitstudie 14-005 nicht geeignet, um eine Aussage zum Zusatznutzen von Solriamfetol abzuleiten. Dies wird im Folgenden näher begründet.

Zusätzliche Fragestellung des pU für die Ableitung des Zusatznutzens von Solriamfetol nicht geeignet

Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie sind als Teilgruppen in den in Tabelle 4 aufgeführten Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst. Da Pitolisant für beide Fragestellungen als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde und in den Pitolisant Studien Harmony I und Harmony Ibis keine Auswertungen zu den vom G-BA bestimmten Teilpopulationen vorliegen, ist das Vorgehen des pU den Zusatznutzen von Solriamfetol, anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation erwachsener Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie gegenüber Pitolisant nachweisen zu wollen, zunächst einmal nachvollziehbar. Wie vom pU angeführt, liegen für die Solriamfetol-Studie 14-002 für die primären Wirksamkeitsendpunkte ESS und MWT keine Effektmodifikationen in Bezug auf das Merkmal Kataplexie (ja/nein) vor. Für die Vergleichsstudien mit Pitolisant liegen solche Informationen allerdings nicht vor. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass in den Studien Harmony I und Harmony Ibis bei diesen Endpunkten eine Effektmodifikation durch die An- oder Abwesenheit einer Kataplexie vorliegt. Es kann außerdem nicht ausgeschlossen werden, dass bei anderen relevanten Endpunkten z. B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Nebenwirkungen eine Effektmodifikation durch das Merkmal Kataplexie vorliegt. Der Vergleich von Solriamfetol gegenüber Pitolisant in der Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie (mit und ohne Kataplexie) ist daher nicht sachgerecht und wird nicht zur Zusatznutzenbewertung herangezogen. Der Zusatznutzen ist gemäß Festlegung des G-BA für die vom G-BA bestimmten Teilpopulationen getrennt gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Solche Auswertungen legt der pU für den Vergleich von Solriamfetol gegenüber Pitolisant nicht vor.

Unabhängig davon sind auch die vom pU für diesen Vergleich herangezogenen Studien nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Solriamfetol geeignet:

- Die Studiendauer ist mit 8 bis 12 Wochen für alle 3 Studien des indirekten Vergleichs zu kurz um Aussagen zum Zusatznutzen von Solriamfetol gegenüber Pitolisant zu treffen. Für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet sind für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden Studien von mindestens 24 Wochen notwendig (siehe Abschnitt 2.3.1).
- In der Studie 14-002 sollten jegliche Medikamente zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit und der Kataplexien vor Studienbeginn abgesetzt werden. In den Harmony-Studien sollten ebenfalls jegliche Medikamente, die zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit eingesetzt werden, vor Studienbeginn abgesetzt werden. Patientinnen und Patienten mit schwerer Kataplexie durften jedoch ihre antikataleptischen Medikationen (z. B. Natriumoxybat) während der Studien weiternehmen, eine Dosisanpassung war nicht erlaubt. Daher ist fraglich, ob die in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine im Rahmen des deutschen Versorgungskontexts angemessene unterstützende Behandlung zur Linderung ihrer Symptome und zur Verbesserung der Lebensqualität erhalten haben (siehe Abschnitt 2.3.1). Unabhängig davon stellen die unterschiedlichen Vorgaben bezüglich der erlaubten bzw. nicht erlaubten Begleitmedikation die Ähnlichkeit der in die Solriamfetol-Studie (14-002) und der in die Harmony-Studien (Harmony I und Harmony Ibis) eingeschlossenen Patientenpopulationen infrage.
- Die Behandlung mit Solriamfetol in der Studie 14-002 als auch die Behandlung mit Pitolisant in den Studien Harmony I und Harmony Ibis entsprechen nicht den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformationen [35,37]. Für die Studie 14-002 wird dies in Abschnitt 2.3.1 der vorliegenden Nutzenbewertung näher erläutert. Für Pitolisant kann gemäß Fachinformation die tägliche Dosis (4,5 bis 36 mg/Tag) jederzeit patientenindividuell nach Ansprechen und Verträglichkeit angepasst werden [37]. In den Harmony-Studien wurden Dosierungen zwischen 5 und 20 mg/Tag (Harmony Ibis) und zwischen 10 und 40 mg/Tag (Harmony I) eingesetzt. Eine patientenindividuelle Dosis titration war in beiden Studien nur bedingt gegeben. Nach einer forcierten Dosissteigerung von der jeweils geringsten Dosierung (5 mg bzw. 10 mg) auf die nächsthöhere Dosierung (10 mg bzw. 20 mg) nach Woche 1, fand in beiden Studien nach Woche 2 eine patientenindividuelle Dosisanpassung nach Ansprechen und Verträglichkeit statt. Diese Dosierung konnte nach Woche 3 noch einmal bezüglich der patientenindividuellen Verträglichkeit durch eine Dosisreduktion angepasst werden. Dosissteigerungen waren zu diesem Zeitpunkt nicht erlaubt. Anschließend durfte die Dosis in beiden Studien 5 Wochen lang nicht angepasst werden. In der Harmony-Ibis-Studie war es zudem nicht möglich die in der Fachinformation angegebene Maximaldosis (36 mg/Tag) zu erreichen.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit übermäßiger Schläfrigkeit

während des Tages bei Narkolepsie (mit und ohne Kataplexie) liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Solriamfetol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung der Wachheit und Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei Erwachsenen mit Narkolepsie (mit und ohne Kataplexie)			
A	Narkolepsie ohne Kataplexie	Modafinil oder Pitolisant	Zusatznutzen nicht belegt
B	Narkolepsie mit Kataplexie	Natriumoxybat oder Pitolisant	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht für beide Fragestellungen von der des pU ab.

Für Fragestellung A gibt der pU an, dass sich aufgrund der Limitationen der Methodik des indirekten Vergleichs von Solriamfetol (Studie 14-002) mit Modafinil (Studie OMC-SXB-22) kein Zusatznutzen ergebe, nicht aber aufgrund einer geringeren Wirksamkeit. Dies zeige sich auch im deskriptiven Vergleich des Endpunkts ESS dieser Studien. Der pU leitet daher einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Solriamfetol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Die Ergebnisse der Langzeitstudie 14-005 seien dabei aus Sicht des pU in die Bewertung miteinzubeziehen.

Für Fragestellung B leitet der pU auf Basis des indirekten Vergleichs von Solriamfetol (Studie 14-002) mit Natriumoxybat (Studien OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22) unter Berücksichtigung der Limitationen des indirekten Vergleichs und mit Sicht auf die Vor- und Begleitbehandlung der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Solriamfetol ab. Die Ergebnisse der Langzeitstudie 14-005 seien dabei aus Sicht des pU in die Bewertung miteinzubeziehen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A und Modul 3 B (jeweils Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Narkolepsie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Der pU gibt korrekt gemäß der Fachinformation an, dass Solriamfetol für Erwachsene mit Narkolepsie ohne Kataplexie (Modul 3 A, Abschnitt 3.2.4) oder mit Kataplexie (Modul 3 B, Abschnitt 3.2.4) zugelassen ist [35].

Aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien unterteilt sich die Zielpopulation in Erwachsene mit Narkolepsie

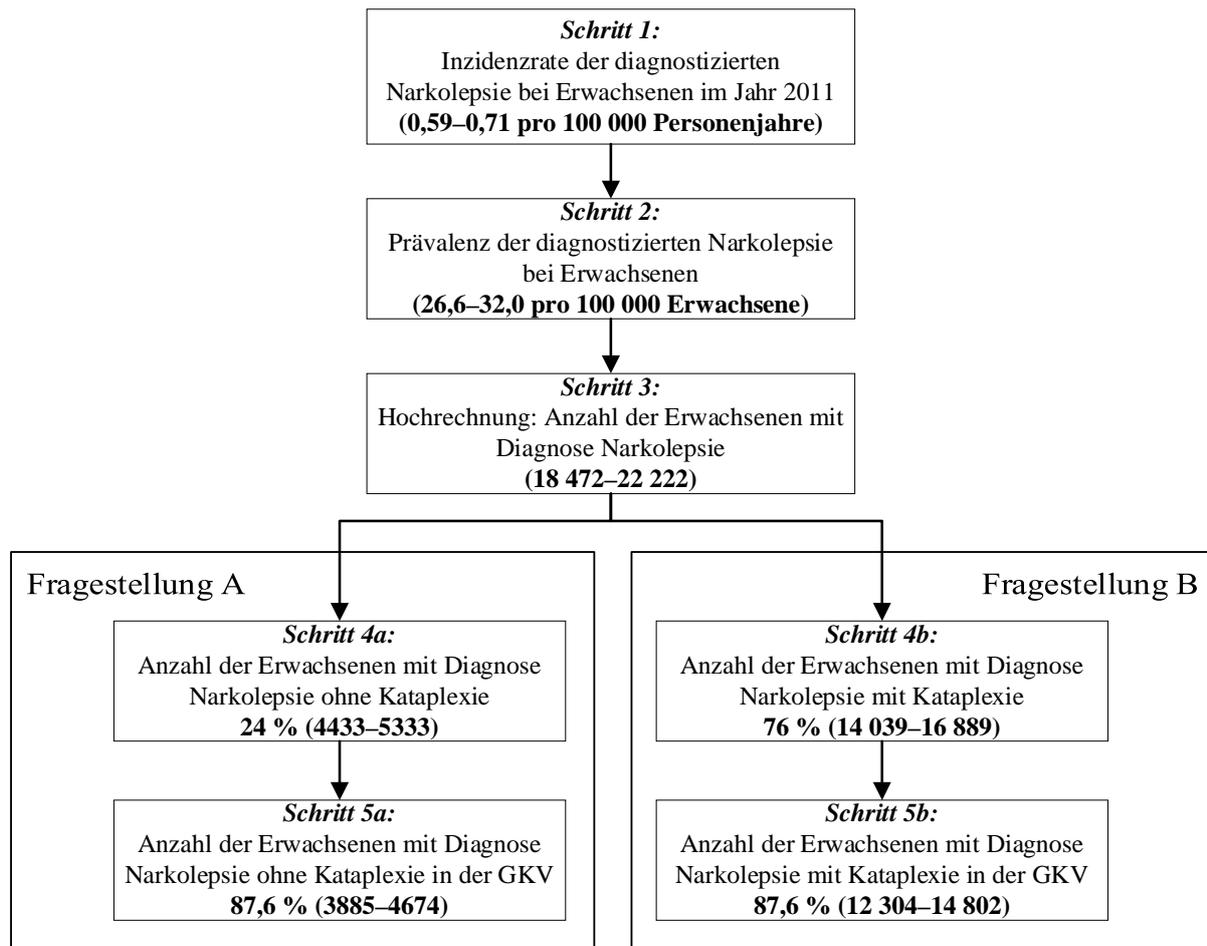
- ohne Kataplexie (Fragestellung A) und
- mit Kataplexie (Fragestellung B).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht bei Narkolepsie ein starker therapeutischer Bedarf einer sicheren und effektiven Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit, zu deren Reduktion es an einer wirksamen Therapie fehle. Es besteht laut pU zudem Handlungsbedarf durch die Einschränkung der Lebensqualität aufgrund von Narkolepsie mit Kataplexie.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



sofern nicht anders angegeben: absolute Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation

Schritt 1) Inzidenzrate der diagnostizierten Narkolepsie bei Erwachsenen im Jahr 2011

Der pU zieht zunächst eine Publikation von Oberle et al. [38] heran, in der basierend auf Daten von 233 Schlafzentren in Deutschland eine geschätzte Inzidenzrate für die bei Erwachsenen diagnostizierte Narkolepsie von 0,59 bis 0,71 pro 100 000 Personenjahre (95 %-Konfidenzintervall) für das Jahr 2011 angegeben ist.

Schritt 2) Prävalenz der diagnostizierten Narkolepsie bei Erwachsenen

Der pU entnimmt der Publikation aus Schritt 1 [38] für Erwachsene ein mittleres Alter von 36 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose. Anschließend schätzt der pU durch Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2016/2018 [39] gemittelt über Frauen und Männer im Alter von 36 Jahren eine durchschnittliche verbleibende Lebenserwartung von 45 Jahren. Durch Multiplikation mit der in Schritt 1 angegebenen Spanne schätzt der pU die Prävalenz der diagnostizierten Narkolepsie auf 26,6 bis 32,0 pro 100 000 Erwachsene in Deutschland.

Schritt 3) Hochrechnung: Anzahl der Erwachsenen mit Diagnose Narkolepsie

Auf Basis von Angaben des Statistischen Bundesamts zum 31.03.2019 [40] zieht der pU eine Anzahl von 83 042 200 Personen in Deutschland heran. Mit Verweis auf eine Quelle der Statista GmbH [41], der zum 31.12.2018 die Anzahl der Personen < 18 Jahre in Deutschland zu entnehmen ist, gibt der pU eine Anzahl von 69 444 904 Erwachsenen in Deutschland an. Durch Multiplikation mit der in Schritt 2 angegebenen Spanne schätzt der pU eine Anzahl von 18 472 bis 22 222 Erwachsenen mit Diagnose Narkolepsie in Deutschland.

Schritt 4a) Anzahl der Erwachsenen mit Diagnose Narkolepsie ohne Kataplexie (Fragestellung A)

Der pU schätzt auf Basis einer Publikation zur Datenbank des European Narcolepsy Network [42] (Stand Mai 2015: 710 validierte Fälle im Alter von über 16 Jahren, aus bis zu 18 verschiedenen europäischen Zentren und mit definitiver Diagnose) den Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Kataplexie auf 24 %. Durch Multiplikation mit der in Schritt 3 angegebenen Spanne schätzt der pU eine Anzahl von 4433 bis 5333 Erwachsenen mit Diagnose Narkolepsie ohne Kataplexie (Fragestellung A) in Deutschland.

Schritt 4b) Anzahl der Erwachsenen mit Diagnose Narkolepsie mit Kataplexie (Fragestellung B)

Der pU schätzt auf Basis der Publikation aus Schritt 4a [42] den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Kataplexie auf 76 %. Durch Multiplikation mit der in Schritt 3 angegebenen Spanne schätzt der pU eine Anzahl von 14 039 bis 16 889 Erwachsenen mit Diagnose Narkolepsie mit Kataplexie (Fragestellung B) in Deutschland.

Schritt 5a) Anzahl der Erwachsenen mit Diagnose Narkolepsie ohne Kataplexie (Fragestellung A) in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,6 % [40,43] gibt der pU eine Anzahl von 3885 bis 4674 Erwachsenen mit Diagnose Narkolepsie ohne Kataplexie (Fragestellung A) in der GKV an.

Schritt 5b) Anzahl der Erwachsenen mit Diagnose Narkolepsie mit Kataplexie (Fragestellung B) in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,6 % [40,43] gibt der pU eine Anzahl von 12 304 bis 14 802 Erwachsenen mit Diagnose Narkolepsie mit Kataplexie (Fragestellung B) in der GKV an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten je Fragestellung in der GKV ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Es liegen jedoch methodische Schwächen vor, durch die

- je Fragestellung die vom pU angegebene obere Grenze unterschätzt und

- für Erwachsene mit Narkolepsie ohne Kataplexie (Fragestellung A) die vom pU angegebene untere Grenze überschätzt ist.

Für Erwachsene mit Narkolepsie mit Kataplexie (Fragestellung B) ist die vom pU angegebene untere Grenze in der Größenordnung plausibel.

Im Folgenden werden die wesentlichen Gründe für diese Bewertung erläutert.

Zu Schritt 1)

Unterschätzung der oberen Grenzen: Hinweise auf höhere Prävalenz unberücksichtigt

Die vom pU herangezogene Inzidenzrate basiert ausschließlich auf diagnostizierten Patientinnen und Patienten. Es liegen jedoch Hinweise vor, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie bisher fehldiagnostiziert oder nicht diagnostiziert wurde [44,45]. Dies wurde indirekt im Jahr 2016 im Dossier zu Pitolisant (Anwendungsgebiet Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie [37]) in der darin angegebenen oberen Grenze von 29 840 Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie [46] berücksichtigt. Im Dossier lagen Daten aus einer Publikation von Ohayon et al. [47] vor: Auf Basis von Telefonumfragen bei repräsentativen Stichproben unter Beachtung der Diagnosekriterien gemäß der ICSD wurde eine Prävalenz der Narkolepsie von 47 pro 100 000 Einwohner über 5 europäische Länder – darunter Deutschland – geschätzt. Separat für Deutschland liegen in der Publikation keine Hinweise auf eine niedrigere Prävalenz vor. Insgesamt kann daher unter Berücksichtigung von bisher nicht diagnostizierten Erwachsenen die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auch höher sein als vom pU angegeben. Aus dem Vergleich mit der vom pU angegebenen niedrigeren Prävalenz (siehe Schritt 2: 32 pro 100 000 Erwachsene) folgt, dass es sich bei der zugrunde liegenden ausschließlich auf diagnostizierten Patientinnen und Patienten basierenden Inzidenz um eine Unterschätzung handelt.

Zu Schritt 2)

Potenzielle Unterschätzung: Veranschlagung einer zu niedrigen Lebenserwartung

Der pU zieht für die Berechnung der Prävalenz die ab Zeitpunkt der Diagnose (im Mittel 36 Jahre) verbleibende Lebenserwartung heran. Beim untersuchten Patientenkollektiv der Erwachsenen begann die Erkrankung jedoch deutlich früher (Symptombeginn im Mittel bei 28,8 Jahren [38]), sodass die darauf basierende verbleibende Lebenserwartung und somit Prävalenz höher liegen kann als vom pU veranschlagt. Die Übertragbarkeit dieser Daten von 1092 Patientinnen und Patienten aus bis zu 233 von 342 Schlafzentren in den Jahren 2007 bis 2011 auf den heutigen Versorgungskontext in Deutschland insgesamt ist jedoch unsicher.

Potenzielle Unterschätzung: Anzeichen für seit dem Jahr 2011 gestiegene Prävalenz bei Erwachsenen

Der vom pU für Schritt 1 herangezogenen Publikation [38] ist für die untersuchten Kinder und Jugendlichen ein deutlicher Anstieg der Inzidenzrate (Punktschätzungen) der diagnostizierten

Narkolepsie von 0,13 (Jahr 2007) auf 0,58 (Jahr 2011) pro 100 000 Personenjahre zu entnehmen. Da die Mehrheit dieser Kinder und Jugendlichen inzwischen das Erwachsenenalter erreicht hat, kann die Prävalenz bei Erwachsenen inzwischen entsprechend höher liegen.

Zu Schritt 4a)

Überschätzung der unteren Grenze: zu hoher veranschlagter Anteil der Erwachsenen mit Narkolepsie ohne Kataplexie (Fragestellung A)

Der pU stellt den Rechenweg zur Bestimmung der Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne Kataplexie nicht dar. Die von ihm ermittelten Anteilswerte legen jedoch nahe, dass auch eine Anzahl von Patientinnen und Patienten mit abweichenden Diagnosen in seine Berechnung eingegangen ist. Werden stattdessen ausschließlich die Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie mit bzw. ohne Kataplexie der Berechnung zugrunde gelegt, so ergibt sich für diejenigen ohne Kataplexie mit 18,1 % ein niedrigerer Anteilswert als vom pU veranschlagt (24 %). Daraus ergibt sich eine Überschätzung der unteren Grenze für die Fragestellung A, während der Unterschied für die Fragestellung B (81,9 % [eigene Berechnung] vs. 76 % [Angabe des pU]) relativ betrachtet geringer ausfällt und somit die dafür vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten noch in der Größenordnung plausibel ist.

Gesamtschau

Die vom pU angegebenen unteren Grenzen liegen in der Summe (16 189 Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie) nahe bei der im Dossier zu Pitolisant angegebenen und als in der Größenordnung plausibel bewerteten unteren Grenze (14 920 Erwachsene mit Narkolepsie [46]). Da die vom pU angegebenen oberen Grenzen in der Summe (19 476 Erwachsene mit Narkolepsie) unterschätzt sind (siehe insbesondere Bewertung zu Schritt 1), stellen auch sie die im Dossier zu Pitolisant angegebene und als in der Größenordnung plausibel bewertete obere Grenze (29 840 Erwachsene mit Narkolepsie [46]) nicht infrage. Wird die entsprechende Spanne auf Basis der korrigierten Anteilswerte (18,1 % bzw. 81,9 %, siehe vorigen Absatz) auf beide Fragestellungen aufgeteilt, so ist zu beachten, dass die sich daraus ergebenden Spannen mit Unsicherheit behaftet sind. Der Grund hierfür ist, dass die Anteilswerte auf über verschiedene europäische Länder gepoolten Daten basieren und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext somit unklar ist.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenzrate sowie die Prävalenzspanne für Erwachsene mit Narkolepsie bis zum Jahr 2024 konstant bleiben.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A und Modul 3 B (jeweils Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit Narkolepsie

- ohne Kataplexie (Fragestellung A) Modafinil oder Pitolisant und
- mit Kataplexie (Fragestellung B) Natriumoxybat oder Pitolisant

benannt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [33,35-37].

Den Fachinformationen von Solriamfetol, Modafinil und Pitolisant ist zu entnehmen, dass der Bedarf für die Fortsetzung der Behandlung in regelmäßigen Abständen überprüft werden soll [35-37]. Da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird dafür in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zur Spanne des Jahresverbrauchs pro Patientin bzw. Patient je Folgejahr entsprechen den Fachinformationen [33,35-37].

Für Modafinil veranschlagt der pU für die untere Grenze eine Dosis von 200 mg je Behandlung. Da in der Fachinformation für Patientinnen und Patienten über 65 Jahren für den Beginn der Behandlung eine Dosis von 100 mg täglich empfohlen wird [36], kann für diese Patientengruppe die untere Grenze des Jahresverbrauchs auch niedriger liegen als vom pU veranschlagt.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Solriamfetol geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2020, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2020 wieder.

Für Natriumoxybat stehen wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung als das vom pU veranschlagte.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Das Vorgehen des pU, unter Beachtung der Grundpauschale keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu veranschlagen, ist im Abgleich mit den Fachinformationen [33,35-37] plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten.

Für Solriamfetol gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 6877,70 € bis 10 931,79 € an. Diese Angaben wurden Modul 3 A entnommen. Da sie korrekt sind, wird die vom pU in Modul 3 B – trotz dort gleicher Angaben zum Behandlungsmodus, zum Verbrauch, zu Kosten pro Packung und zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen – angegebene und etwas niedrigere Spanne (6817,29 € bis 10 823,83 €) in der vorliegenden Bewertung nicht weiter berücksichtigt.

Für Modafinil sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Patientinnen und Patienten bis 65 Jahre plausibel. Für ältere Patientinnen und Patienten kann die untere Grenze niedriger liegen als vom pU angegeben (siehe Abschnitt 3.2.2).

Für Pitolisant sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient je Folgejahr für die untere Grenze plausibel und für die obere Grenze in der Größenordnung plausibel, wenn die maximale Tagesdosis von 36 mg veranschlagt wird. Bei niedrigeren Tagesdosen können teilweise höhere Jahrestherapiekosten entstehen, da die Kosten pro mg bei den Tabletten zu je 4,5 mg höher sind als bei den Tabletten zu je 18 mg.

Für Natriumoxybat sind sowohl die untere als auch die obere Grenze der vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient je Folgejahr überschätzt, da der pU nicht das wirtschaftlichste Präparat veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.3).

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt einen für Solriamfetol erwarteten Versorgungsanteil von 464 Patientinnen und Patienten ohne Kataplexie an. Er basiert auf – laut pU – 3383 im Jahr 2019 mit Modafinil oder Pitolisant behandelten Patientinnen und Patienten, einem Anteil von 24 % ohne Kataplexie und 57,1 %, die von einer anderen Therapie wechseln könnten.

Der pU gibt einen für Solriamfetol erwarteten Versorgungsanteil von 1936 Patientinnen und Patienten mit Kataplexie an. Er basiert auf – laut pU – 3859 im Jahr 2019 mit Modafinil, Natriumoxybat oder Pitolisant behandelten Patientinnen und Patienten, einem Anteil von 76 % mit Kataplexie und 34 %, die von einer anderen Therapie wechseln könnten. Offenbar liegt der

oben angegebenen Patientenzahl jedoch nicht der vom pU angegebene Anteil von 34 % zugrunde, sondern ein Anteil von 66 %.

Für die Anteilswerte in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Kataplexie ist die Bewertung in Abschnitt 3.1.3 zu berücksichtigen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene untere Grenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten ist für die Fragestellung B in der Größenordnung plausibel und für die Fragestellung A wegen eines zu hohen veranschlagten Anteils für Narkolepsie ohne Kataplexie überschätzt. Die oberen Grenzen sind unterschätzt. Der Hauptgrund hierfür ist die fehlende Berücksichtigung von Hinweisen auf eine höhere Prävalenz.

Die vom pU angegebenen Patientenzahlen stellen die im Dossier zu Pitolisant angegebene und als in der Größenordnung plausibel bewertete [46] Spanne nicht infrage. Eine Aufteilung dieser Spanne auf beide Fragestellungen ist mittels korrigierter Anteilswerte (siehe Gesamtschau in Abschnitt 3.1.3) möglich, jedoch mit Unsicherheit behaftet, da die Übertragbarkeit der Anteilswerte auf den deutschen Versorgungskontext unklar ist.

Alle vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU sind für Solriamfetol und für die untere Grenze von Pitolisant plausibel. Die obere Grenze der Jahrestherapiekosten von Pitolisant kann bei niedrigeren Tagesdosen als vom pU veranschlagt teilweise höher liegen. Für Modafinil ist die Angabe des pU für Patientinnen und Patienten bis 65 Jahre plausibel. Bei höherem Alter kann die untere Grenze der Jahrestherapiekosten niedriger liegen als vom pU angegeben. Für Natriumoxybat sind beide vom pU angegebenen Grenzen überschätzt, da er nicht das wirtschaftlichste Präparat veranschlagt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Solriamfetol wird angewendet zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei Erwachsenen mit Narkolepsie (mit und ohne Kataplexie).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Solriamfetol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung der Wachheit und Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei Erwachsenen mit Narkolepsie (mit und ohne Kataplexie)			
A	Narkolepsie ohne Kataplexie	Modafinil oder Pitolisant	Zusatznutzen nicht belegt
B	Narkolepsie mit Kataplexie	Natriumoxybat oder Pitolisant	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Solriamfetol	Erwachsene mit Narkolepsie	keine Angabe	-
	ohne Kataplexie (Fragestellung A)	3885–4674	Die untere Grenze ist für die Fragestellung B in der Größenordnung plausibel und für die Fragestellung A wegen eines zu hohen veranschlagten Anteils für Narkolepsie ohne Kataplexie überschätzt. Die oberen Grenzen sind unterschätzt. Der Hauptgrund hierfür ist die fehlende Berücksichtigung von Hinweisen auf eine höhere Prävalenz. Die Angaben des pU stellen die im Dossier zu Pitolisant angegebene und als in der Größenordnung plausibel bewertete [46] Spanne (14 920 bis 29 840 Erwachsene mit Narkolepsie) nicht infrage. Eine Aufteilung dieser Spanne ist mittels der Anteilswerte 18,1 % (Fragestellung A) und 81,9 % (Fragestellung B) möglich, die Ergebnisse eigener Berechnungen auf Basis einer vom pU gelieferten Quelle darstellen. Es ist jedoch zu beachten, dass diese Anteilswerte mit Unsicherheit behaftet sind, da deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unklar ist.
	mit Kataplexie (Fragestellung B)	12 304–14 802	
<p>a. Angaben des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Solriamfetol	Erwachsene mit Narkolepsie (Fragestellungen A und B)	6877,70–10 931,79	Die Angabe ist plausibel.
Pitolisant	Erwachsene mit Narkolepsie ohne Kataplexie ^b (Fragestellung A)	4806,20–9629,04	Die untere Grenze ist plausibel. Die obere Grenze ist in der Größenordnung plausibel, wenn die maximale Tagesdosis von 36 mg veranschlagt wird. Bei niedrigeren Tagesdosen können teilweise höhere Jahrestherapiekosten entstehen.
Modafinil	Erwachsene mit Narkolepsie mit Kataplexie (Fragestellung B)	1688,34–3376,69	Die Angabe ist für Patientinnen und Patienten bis 65 Jahre plausibel. Für ältere Patientinnen und Patienten kann die untere Grenze niedriger liegen als vom pU angegeben.
Natriumoxybat	Erwachsene mit Narkolepsie mit Kataplexie (Fragestellung B)	8387,88–16 775,77	Beide Grenzen sind überschätzt, da der pU nicht das wirtschaftlichste Präparat veranschlagt.

a. Angaben des pU. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten.
b. Modafinil ist zusätzlich für Erwachsene mit Narkolepsie mit Kataplexie zugelassen. Für diese Population ist Modafinil jedoch nicht vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt worden.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Behandlung ist von einem Arzt einzuleiten, der Erfahrung mit der Behandlung von Narkolepsie hat.

Vor Einleitung der Behandlung mit Solriamfetol sind Blutdruck und Herzfrequenz zu messen und während der Behandlung regelmäßig zu kontrollieren, insbesondere nach einer Dosiserhöhung. Eine vorbestehende Hypertonie sollte vor Einleitung der Behandlung mit Solriamfetol gut eingestellt werden. Bei der Behandlung von Patienten mit einem höheren Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse, ist Vorsicht geboten.

Der Bedarf für eine Weiterbehandlung mit Solriamfetol ist regelmäßig zu prüfen. Bei der Anwendung von anderen Arzneimitteln, die den Blutdruck und die Herzfrequenz erhöhen, ist Vorsicht angezeigt.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 75 mg einmal täglich morgens nach dem Aufwachen. Bei Patienten mit stärker ausgeprägter Schläfrigkeit kann eine Anfangsdosis von 150 mg in Betracht gezogen werden, wenn es klinisch angezeigt ist. Je nach klinischem Ansprechen kann eine höhere Dosiseinstellung durch Verdoppelung im Abstand von mindestens 3 Tagen erfolgen; die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 150 mg einmal täglich.

Die Einnahme von Sunosi weniger als 9 Stunden vor dem Zubettgehen ist zu vermeiden, da es den Nachtschlaf stören kann.

Besondere Patientengruppen

Es liegen nur begrenzte Daten zu älteren (> 65 Jahre) Patienten vor. In dieser Patientengruppe ist die Gabe niedrigerer Dosen und eine engmaschige Überwachung in Betracht zu ziehen. Solriamfetol wird vorwiegend über die Nieren ausgeschieden. Da bei älteren Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer verminderten Nierenfunktion besteht, muss die Dosis unter Umständen entsprechend der Kreatinin-Clearance dieser Patienten angepasst werden.

Bei einer vorliegenden Nierenfunktionsstörung bei Patienten ist Vorsicht geboten.

Bei einer mäßigen Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-59 ml/min) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 37,5 mg einmal täglich. Die Dosis kann nach 5 Tagen auf maximal 75 mg einmal täglich erhöht werden. Bei einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) beträgt die empfohlene Dosis 37,5 mg einmal täglich. Bei einer terminalen Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) wird die Anwendung von Solriamfetol nicht empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sunosi bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Psychiatrische Symptome

Solriamfetol wurde bei Patienten mit anamnetisch bekannter oder gleichzeitig vorliegender Psychose oder bipolaren Störungen nicht untersucht. Bei der Behandlung solcher Patienten ist Vorsicht geboten, da psychiatrische Nebenwirkungen auftreten können, die Symptome (z. B. manische Episoden) vorbestehender psychiatrischer Erkrankungen verschlimmern können.

Blutdruck und Herzfrequenz

Auswertungen von Daten aus klinischen Prüfungen haben gezeigt, dass die Behandlung mit Solriamfetol zu dosisabhängigen Anstiegen von systolischem Blutdruck, diastolischem Blutdruck und Herzfrequenz führt.

Die Anwendung bei Patienten mit instabilen kardiovaskulären Erkrankungen, schwerwiegenden Arrhythmien und anderen schwerwiegenden Herzproblemen ist kontraindiziert.

Missbrauch

Sunosi® wurde in einer Humanstudie zum Missbrauchspotenzial untersucht und zeigte ein geringes Missbrauchspotenzial.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Bioprojet. Efficacy and safety study of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (Harmony1): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.06.2012 [Zugriff: 13.07.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01067222>.
3. Bioprojet. Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (HARMONY I) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 13.07.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-007866-46>.
4. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2013; 12(11): 1068-1075.
5. Kollb-Sielecka M, Demolis P, Emmerich J, Markey G, Salmonson T, Haas M. The European Medicines Agency review of pitolisant for treatment of narcolepsy: summary of the scientific assessment by the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Sleep Med* 2017; 33: 125-129.
6. Bioprojet Pharma. Pitolisant (Wakix): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 28.07.2016 [Zugriff: 19.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/255/#tab/dossier>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Pitolisant: 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 [online]. 01.11.2016 [Zugriff: 28.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1657/2016-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Pitolisant-D-250.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Pitolisant [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4159/2017-01-19_AM-RL-XII_Pitolisant_D-250_TrG.pdf.

9. Van der Heide A, Van Schie MK, Lammers GJ, Dauvilliers Y, Arnulf I, Mayer G et al. Comparing treatment effect measurements in narcolepsy: the sustained attention to response task, epworth sleepiness scale and maintenance of wakefulness test. *Sleep* 2015; 38(7): 1051-1058.
10. Bioprojet. Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 13.07.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-019687-36>.
11. Bioprojet. Effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.01.2017 [Zugriff: 13.07.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01638403>.
12. Jazz Pharmaceuticals. "A long-term safety study of JZP-110 in the treatment of excessive sleepiness in subjects with narcolepsy or OSA": study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.06.2019 [Zugriff: 13.07.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348632>.
13. Jazz Pharmaceuticals. A long-term, safety and maintenance of efficacy study of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the treatment of excessive sleepiness in subjects with narcolepsy or obstructive sleep apnea [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 13.07.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005489-31>.
14. Jazz Pharmaceuticals. "A long-term safety study of JZP-110 in the treatment of excessive sleepiness in subjects with narcolepsy or OSA": study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.06.2019 [Zugriff: 13.07.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02348632>.
15. Jazz Pharmaceuticals. A long-term, safety and maintenance of efficacy study of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the treatment of excessive sleepiness in subjects with narcolepsy or obstructive sleep apnea: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 23.12.2018 [Zugriff: 13.07.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005489-31/results>.
16. Malhotra A, Shapiro C, Pepin JL, Hedner J, Ahmed M, Foldvary-Schaefer N et al. Long-term study of the safety and maintenance of efficacy of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea. *Sleep* 2019.
17. Jazz Pharmaceuticals. "Twelve-week study of the safety and efficacy of JZP-110 in the treatment of excessive sleepiness in narcolepsy": study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.07.2019 [Zugriff: 08.06.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348593>.

18. Jazz Pharmaceuticals. A twelve-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel-group, multicenter study of the safety and efficacy of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the treatment of excessive sleepiness in subjects with narcolepsy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005487-15.
19. Jazz Pharmaceuticals. A twelve-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel-group, multicenter study of the safety and efficacy of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the treatment of excessive sleepiness in subjects with narcolepsy: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 02.03.2018 [Zugriff: 08.06.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005487-15/results>.
20. Jazz Pharmaceuticals. "Twelve-week study of the safety and efficacy of JZP-110 in the treatment of excessive sleepiness in narcolepsy": study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.07.2019 [Zugriff: 08.06.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02348593>.
21. Emsellem HA, Thorpy MJ, Lammers GJ, Shapiro CM, Mayer G, Plazzi G et al. Measures of functional outcomes, work productivity, and quality of life from a randomized, phase 3 study of solriamfetol in participants with narcolepsy. *Sleep Med* 2020; 67: 128-136.
22. Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, Corser BC, Emsellem H, Plazzi G et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. *Ann Neurol* 2019; 85(3): 359-370.
23. Jazz Pharmaceuticals. Trial comparing effects of Xyrem taken orally and modafinil with placebo in treating daytime sleepiness in narcolepsy: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.12.2011 [Zugriff: 13.07.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00066170>.
24. Jazz Pharmaceuticals. Trial comparing effects of Xyrem taken orally and modafinil with placebo in treating daytime sleepiness in narcolepsy: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.12.2011 [Zugriff: 13.07.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00066170>.
25. Black J, Houghton WC. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2006; 29(7): 939-946.
26. Black J, Swick T, Bogan R, Lai C, Carter LP. Impact of sodium oxybate, modafinil, and combination treatment on excessive daytime sleepiness in patients who have narcolepsy with or without cataplexy. *Sleep Med* 2016; 24: 57-62.
27. Orphan Medical. Safety and efficacy of Xyrem oral solution (sodium oxybate) compared with placebo in narcoleptic patients: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.06.2005 [Zugriff: 13.07.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00049803>.

28. Xu XM, Wei YD, Liu Y, Li ZX. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for narcolepsy in adults: an updated systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2019; 64: 62-70.
29. Xyrem International Study Group. A double-blind, placebo-controlled study demonstrates sodium oxybate is effective for the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2005; 1(4): 391-397.
30. Xyrem International Study Group. Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind, placebo-controlled study in 228 patients. *Sleep Med* 2005; 6(5): 415-421.
31. Bogan R, Swick T, Mamelak M, Kovacevic-Ristanovic R, Lai C, Black J et al. Evaluation of quality of life in patients with narcolepsy treated with sodium oxybate: use of the 36-item Short-Form Health Survey in a clinical trial. *Neurol Ther* 2016; 5(2): 203-213.
32. Weaver TE, Cuellar N. A randomized trial evaluating the effectiveness of sodium oxybate therapy on quality of life in narcolepsy. *Sleep* 2006; 29(9): 1189-1194.
33. UCB. Xyrem 500 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 13.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
35. Jazz Pharmaceuticals. Sunosi 75/150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2020 [Zugriff: 13.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
36. Teva. Vigil 100 mg/200 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 02.2020 [Zugriff: 13.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
37. Bioprojet Pharma. Wakix 4,5 mg/18 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2020 [Zugriff: 13.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
38. Oberle D, Drechsel-Bauerle U, Schmidtmann I, Mayer G, Keller-Stanislawski B. Incidence of Narcolepsy in Germany. *Sleep* 2015; 38(10): 1619-1628.
39. Bundesamt für Statistik. Durchschnittliche Lebenserwartung nach Alter und Geschlecht [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12621-0002&zeitscheiben=16&sachmerkmal=ALT577&sachschluessel=ALTVOLL000,ALTVOLL020,ALTVOLL040,ALTVOLL060,ALTVOLL065,ALTVOLL080>.
40. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.

41. Statista. Altersstruktur der Bevölkerung in Deutschland zum 31. Dezember 2018 [online]. URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1351/umfrage/altersstruktur-der-bevoelkerung-deutschlands/>.
42. Khatami R, Luca G, Baumann CR, Bassetti CL, Bruni O, Canellas F et al. The European Narcolepsy Network (EU-NN) database. *J Sleep Res* 2016; 25(3): 356-364.
43. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln (Stand: Juli 2019) [online]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf.
44. Thorpy MJ, Krieger AC. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact. *Sleep Med* 2014; 15(5): 502-507.
45. Morse AM, Sanjeev K. Narcolepsy and psychiatric disorders: comorbidities or shared pathophysiology? *Med Sci (Basel)* 2018; 6(1).
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pitolisant (Narkolepsie): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G16-12 [online]. 27.10.2016 [Zugriff: 23.11.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 453). URL: https://www.iqwig.de/download/G16-12_Pitolisant_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
47. Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 2002; 58(12): 1826-1833.

Anhang A – Ergänzende Darstellung der vom pU eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche**Studiencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien (Fragestellung A und B)**

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekte Vergleiche (Fragestellung A und Fragestellung B) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie mit Solriamfetol (Fragestellung A und Fragestellung B)						
14-002	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–75 Jahre) mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) mit exzessiver Tagesschläfrigkeit ^b ▪ ESS-Wert ≥ 10 zu Studienbeginn	1. Solriamfetol 75 mg (N = 59) 2. Solriamfetol 150 mg (N = 60) 3. Solriamfetol 300 mg (N = 60) ^c 4. Placebo (N = 60) Davon vom pU für Fragestellung A ausgewertete Teilpopulation ohne Kataplexie: Solriamfetol 75 mg (n = 28) Solriamfetol 150 mg (n = 29) Placebo (n = 30) Davon vom pU für Fragestellung B ausgewertete Teilpopulation mit Kataplexie: Solriamfetol 75 mg (n = 31) Solriamfetol 150 mg (n = 31) Placebo (n = 30)	▪ Screening: 29 Tage ▪ Behandlung: 12 Wochen ▪ Beobachtung: 2 Wochen ^d	59 Zentren in Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Kanada und USA 05/2015–02/2017	primär: ESS (Veränderung zu Woche 12); 40-Minuten-MWT (Veränderung der mittleren Schlaf- Latenzzeit zu Woche 12) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekte Vergleiche (Fragestellung A und Fragestellung B) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Modafinil (Fragestellung A) und / oder Natriumoxybat (Fragestellung B)						
OMC- SXB-15	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene (≥ 16 Jahre) mit Narkolepsie mit Kataplexie ^e ▪ ≥ 8 Kataplexie- Attacken / Woche während der Baselinephase	1. Natriumoxybat 4,5 g (N = 75) 2. Natriumoxybat 6 g (N = 71) 3. Natriumoxybat 9 g (N = 68) 4. Placebo (N = 71)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening / Lead-in: 14 Tage ▪ Entzug antikataleptischer Medikation: 21 Tage ▪ Wash-Out: 5–18 Tage ▪ Baseline: 14–21 Tage (einfachblinde Placebo-Einnahme) ▪ Behandlung: 8 Wochen ▪ Beobachtung: k. A.^f 	42 Zentren in Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Kanada, Niederlande, Schweiz, Tschechien und USA 12/2000–04/2004	primär: ESS (Veränderung zu Woche 8); CGIC (Anteil an Patientinnen und Patienten mit starker und sehr starker Verbesserung zu Woche 8) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
OMC- SXB-22	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) ^g ▪ ≥ 3 Monate Vorbehandlung mit Modafinil	1. Natriumoxybat (N = 50) 2. Placebo (N = 55) 3. Modafinil (N = 63) 4. Natriumoxybat + Modafinil (N = 54) ^h Davon vom pU für Fragestellung A ausgewertete Teilpopulation ohne Kataplexie: Modafinil (n = 37) Placebo (n = 23) Davon vom pU für Fragestellung B ausgewertete Teilpopulation mit Kataplexie: Natriumoxybat (n = 14) Placebo (n = 32)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening / Lead-In: 1–2 Wochen (Modafinil- Weiteraufnahme) ▪ Baseline: 2 Wochen (einfachblinde Einnahme von Modafinil + Placebo für Natriumoxybat) ▪ Behandlung: 8 Wochen ▪ Beobachtung: k. A. 	44 Zentren in: Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Kanada, Niederlande, Schweiz, Tschechien und USA 04/2003–11/2004	primär: 20 Minuten MWT (Veränderung der mittleren Schlaf- Latenzzeit zu Woche 8) sekundär: Morbidität, UEs

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekte Vergleiche (Fragestellung A und Fragestellung B) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4A.</p> <p>b. Diagnose der Narkolepsie nach ICSD-3- oder DSM-5-Kriterien; durchschnittliche Schlaf-Latenzzeit von < 25 Minuten, dokumentiert durch den Mittelwert der ersten 4 Studien des 5-stündigen MWT von Studienbeginn</p> <p>c. Die in diesem Arm eingesetzte Dosierung liegt außerhalb der Zulassung von Solriamfetol. Der Arm wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>d. Für Studienteilnehmer, die nach Abschluss der finalen klinischen Visite in die offene Sicherheitsstudie 14-005 eingeschlossen wurden, war die Teilnahme an der Nachbeobachtung der UEs (Safety Follow-up) nicht erforderlich.</p> <p>e. Eine Diagnose der Narkolepsie, basierend auf einer Polysomnografie und MSLT, innerhalb der letzten 5 Jahre. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten laufende Symptome der Narkolepsie aufweisen (übermäßige Tagesschläfrigkeit, Kataplexie und fast täglich wiederkehrende Einschlafattacken in den letzten 3 Monaten) um in die Studie eingeschlossen zu werden.</p> <p>f. Die Patientinnen und Patienten konnten anschließend in einer 12-monatigen Opel-Label Extensionsstudie eingeschlossen werden.</p> <p>g. Diagnose der Narkolepsie nach ICSD-2 Kriterien; die Anwesenheit einer Kataplexie war kein Einschlusskriterium und wurde retrospektiv anhand der medizinischen Vorgeschichte einer Kataplexie, der Einnahme von antikataleptischen Medikamenten oder dem Vorhandensein einer SOREM-Phase in der nächtlichen Polysomnografie vorgenommen.</p> <p>h. Die Kombination von Natriumoxybat und Modafinil ist nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Arm wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>CGIc: Clinical Global Impression of Change; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; ESS: Epworth Sleepiness Scale; ICSD: International Classification of Sleep Disorders; k. A.: keine Angabe; n: relevante Teilpopulation; MWT: Maintenance-of-Wakefulness-Test; MSLT: Multiple-Sleep-Latency-Test; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOREM: Sleep-onset Rapid-Eye Movement; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Interventionscharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleiche (Fragestellung A und Fragestellung B) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
Studie mit Solriamfetol (Fragestellung A und Fragestellung B)		
14-002	<p>Solriamfetol, oral, 1-mal täglich morgens, nüchtern</p> <p>Arm 1 (75 mg)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 1–12: 75 mg/Tag <p>Arm 2 (150 mg)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 1–3: 75 mg/Tag (Anfangsdosis) ▪ Tag 4–Woche 12: 150 mg/Tag (Erhaltungsdosis) 	<p>Placebo, oral, 1-mal täglich morgens, nüchtern</p>
Keine Dosisanpassungen geplant; bei bestimmten Ereignissen ^a soll die Therapie abgebrochen und die Studienteilnahme beendet werden.		
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikamente zur Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit: z. B. Pseudoephedrin, Methylphenidat, Amphetamine, Modafinil, Armodafinil, Natriumoxybat, Pemolin, Trazodon, Hypnotika, Benzodiazepine, Barbiturate und Opioide. Diese mussten innerhalb von 5 Halbwertszeiten ausgewaschen werden (bis zum Erreichen des Basislevels der Tagesschläfrigkeit für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn) ▪ Medikamente zur Behandlung der Kataplexie: z. B. SSRI, SNRI, MAO-Hemmer, trizyklische Antidepressiva, Antikonvulsiva und Natriumoxybat. Diese mussten innerhalb von 5 Halbwertszeiten ausgewaschen werden (bis zum Erreichen des Kataplexie-Basiswerts für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn) ▪ > 600 mg/Tag Koffein innerhalb von 1 Woche vor Studienbeginn und während der Studie ▪ Solriamfetol oder Prüfpräparate innerhalb 30 Tage oder 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn 		
Studien mit Modafinil (Fragestellung A) und / oder Natriumoxybat (Fragestellung B)		
OMC-SXB-15	<p>Natriumoxybat, oral, täglich (verteilt auf 2 gleich große Dosen, Einnahme beim Zubettgehen und 2,5–4 Stunden später)</p> <p>Arm 1 (4,5 g)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 1–8: 4,5 g/Tag <p>Arm 2 (6 g)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 1: 4,5 g/Tag (Anfangsdosis) ▪ Woche 2–8: 6 g/Tag <p>Arm 3: (9 g)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 1: 4,5 g/Tag (Anfangsdosis) ▪ Woche 2: 6 g/Tag ▪ Woche 3: 7,5 g/Tag ▪ Woche 4–8: 9 g/Tag 	<p>Placebo, oral, täglich (verteilt auf 2 gleich große Dosen, Einnahme beim Zubettgehen und 2,5–4 Stunden später)</p> <p>Das Volumen der Placebo-Dosierung wurde analog zum Interventionsarm nach dem gleichen Schema titriert.</p>
Keine weiteren Dosisanpassungen geplant		

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleiche (Fragestellung A und Fragestellung B) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
	<p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Natriumoxybat oder Prüfpräparate innerhalb 30 Tage vor Studienbeginn ▪ Ausschleichen von Antidepressiva oder jeglicher anderen Medikation zur Behandlung der Kataplexie während der Entzugsphase (21 Tage), gefolgt von einer Auswaschphase (wash-out, 5–18 Tage); Fluoxetin sollte aufgrund der langen Halbwertszeit bereits zur Screening Visite (Visite 1) abgesetzt werden. ▪ Hypnotika, Anxiolytika, beruhigende Antihistaminika (mit Ausnahme von nicht sedierenden Antihistaminika), Antikonvulsiva (Benzodiazepin), oder Clonidin zu Beginn der Run-in-Periode <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stimulanzien zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit in stabiler Dosierung (z. B. Modafinil, Methylphenidat, Dextroamphetamine) ▪ Alkohol, Opiate, Muskelrelaxantien mit Vorsicht 	
<p>OMC-SXB-22</p>	<p>Baselinephase (einfach verblindet): Modafinil 200–600 mg/Tag, oral (beibehalten der individuell etablierten Dosis von vor Studienbeginn) + Placebo für Natriumoxybat</p> <hr/> <p>Behandlungsphase (doppelt verblindet): Modafinil 200–600 mg/Tag, oral (beibehalten der individuell etablierten Dosis von vor Studienbeginn) + Placebo für Natriumoxybat, oral</p> <p>Natriumoxybat oral, täglich (verteilt auf 2 gleich große Dosen, Einnahme beim Zubettgehen und 2,5–4 Stunden später)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anfangsdosis: 6 g für 4 Wochen, danach Dosiserhöhung auf 9 g für 4 Wochen <p>+ Placebo für Modafinil, oral, 1-mal täglich</p> <hr/> <p>Keine weiteren Dosisanpassungen geplant</p> <hr/> <p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 3 Monate Modafinil (200–600 mg/Tag), mit stabiler Dosierung ≥ 6 Wochen vor der Studie, bzw. ≥ 1 Monat unmittelbar vor Studienbeginn <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Natriumoxybat oder Prüfpräparate innerhalb 30 Tage vor Studienbeginn ▪ Hypnotika, Beruhigungsmittel, Antihistaminika (mit Ausnahme von nicht sedierenden Antihistaminika), Benzodiazepine oder Clonidin zu Beginn der Baselinephase, Antikonvulsiva <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Weitereinnahme von Antidepressiva bei unveränderter Dosierung ▪ Alkohol, Analgetika, Muskelrelaxantien mit Vorsicht 	<p>Placebo für Natriumoxybat, oral + Placebo für Modafinil, oral, 1-mal täglich</p>
	<p>a. z. B. Suizidrisiko, bestimmte Laborwerte über dem Normbereich, QTc-Intervall > 500 ms, das Auftreten eines SUEs, welches mit der Studienmedikation oder dem Studienablauf in Verbindung gebracht werden kann MAO: Monoamino-Oxidase; QTc: Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>	

Patientencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Solriamfetol vs. Modafinil, Teilpopulation mit Narkolepsie ohne Kataplexie (Fragestellung A)

Charakteristikum Kategorie	Solriamfetol vs. Placebo			Modafinil vs. Placebo	
	Studie 14-002			Studie OMC-SXB-22	
	Solriamfetol 75 mg	Solriamfetol 150 mg	Placebo	Modafinil	Placebo
	N ^a = 28	N ^a = 28	N ^a = 29	N ^a = 37	N ^a = 23
Alter [Jahre], MW (SD)	37 (14)	38 (13)	33 (13)	40 (15)	41 (12)
Geschlecht [w / m], %	61 / 39	75 / 25	52 / 48	57 / 43	52 / 48
Abstammung, n (%)					
weiß	21 (75)	20 (71)	21 (72)	34 (92)	19 (83)
schwarz	6 (21)	5 (18)	6 (21)	3 (8)	4 (17)
andere	1 (4)	3 (11)	2 (7)	0 (0)	0 (0)
Region, n (%)					
Nordamerika	24 (85,7)	27 (96,4)	29 (100)	k. A.	k. A.
Europa	4 (14,3)	1 (3,6)	0 (0)	k. A.	k. A.
BMI [kg/m ²], MW (SD)	27,4 (6,0)	27,5(4,9)	29,4 (5,5)	k. A.	k. A.
Schlaf-Latenzzeit (40 min MWT) [min], MW (SD)	8,7 (4,8)	7,9 (5,4)	7,9 (5,8)	k. A.	k. A.
Schlaf-Latenzzeit (20 min MWT) [min], MW (SD)	8,2 (4,3)	7,3 (4,5)	7,2 (4,6)	12,6 (5,6)	10,0 (6,5)
ESS-Gesamtscore, MW (SD)	16,4 (3,7)	16,5 (3,1)	16,3 (2,4)	13,8 (5,3)	12,7 (5,3)
CGIs, n (%)					
1 = normal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.
2 = grenzwertig krank	0 (0)	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.
3 = leicht krank	3 (10,7)	1 (3,6)	0 (0)	k. A.	k. A.
4 = moderat krank	10 (35,7)	8 (28,6)	10 (34,5)	k. A.	k. A.
5 = deutlich krank	8 (28,6)	13 (46,4)	14 (48,3)	k. A.	k. A.
6 = schwer krank	4 (14,3)	4 (14,3)	3 (10,3)	k. A.	k. A.
7 = schwerste Erkrankung	3 (10,7)	2 (7,1)	1 (3,4)	k. A.	k. A.
fehlend	0 (0)	0 (0)	1 (3,4)	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	4 (14,3) ^b	4 (13,8) ^b	4 (13,3) ^b	k. A.	k. A.

a. Anzahl Patientinnen und Patienten, welche mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten sowie mindestens 1 Post-Baseline-Wirksamkeitsbewertung hatten. Anteil der ausgewerteten Patientinnen und Patienten an der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der Studie 14-002: Solriamfetol 150 mg: 97 % von 29, Placebo: 97 / von 30. In der Studie OMC-SXB-22 ist die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten unklar.

b. eigene Berechnung, die Prozentwerte basieren auf der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten

BMI: Body-Mass-Index; CGIs: Clinical Global Impression of Severity; ESS: Epworth Sleepiness Scale; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; MWT: Maintenance-of-Wakefulness-Test; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Solriamfetol vs. Natriumoxybat, Narkolepsie mit Kataplexie (Fragestellung B) (mehrseitige Tabelle)

Charakteristikum Kategorie	Solriamfetol vs. Placebo			Natriumoxybat vs. Placebo					
	Studie 14-002			Studie OMC-SXB-15				Studie OMC-SXB-22	
	Solriamfetol 75 mg	Solriamfetol 150 mg	Placebo	Natrium- oxybat 4,5 g	Natrium- oxybat 6 g	Natrium- oxybat 9 g	Placebo	Natrium- oxybat	Placebo
	N ^a = 31	N ^a = 27	N ^a = 29	N ^a = 64	N ^a = 58	N ^a = 47	N ^a = 59	N ^a = 14	N ^a = 32
Alter [Jahre], MW (SD)	36 (11)	38 (13)	39 (17)	42 (17)	39 (16)	40 (13)	41 (16)	35 (13)	41 (15)
Geschlecht [w / m], %	65 / 35	67 / 33	66 / 34	67 / 33	62 / 38	60 / 40	71 / 29	43 / 57	59 / 41
Abstammung, n (%)									
weiß	25 (81)	24 (89)	25 (86)	50 (78)	49 (85)	43 (91)	54 (91)	13 (93)	24 (75)
schwarz	6 (19)	1 (4)	4 (14)	11 (17)	7 (12)	4 (9)	3 (5)	1 (7)	7 (22)
asiatisch	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	k. A.	k. A.
andere	0 (0)	1 (4)	0 (0)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (3)
Region, n (%)									
Nordamerika	19 (61,3)	18 (66,7)	22 (75,9)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Europa	12 (38,7)	9 (33,3)	7 (24,1)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
BMI [kg/m ²], MW (SD)	28,4 (4,7)	28,2 (6,6)	29,2 (6,2)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Schlaf-Latenzzeit (40 min MWT) [min], M [Min; Max]	4,8 [0,3, 21,9]	6,6 [0,0, 22,4]	2,8 [0,3, 24,6]	8,5 [k. A.]	9,0 [k. A.]	7,6 [k. A.]	9,5 [k. A.]	k. A.	k. A.
Schlaf-Latenzzeit (20 min MWT) [min], MW (SD)	6,0 (4,8)	7,1 (4,9)	4,0 (4,0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	9,5 (7,9)	9,6 (6,8)
ESS-Gesamtscore, MW (SD)	18,1 (3,2)	17,4 (4,0)	18,2 (3,0)	18,0 [k. A.] ^b	19,0 [k. A.] ^b	19,0 [k. A.] ^b	17,5 [k. A.] ^b	14,1 (5,4)	15,0 (5,0)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Solriamfetol vs. Natriumoxybat, Narkolepsie mit Kataplexie (Fragestellung B) (mehrseitige Tabelle)

Charakteristikum Kategorie	Solriamfetol vs. Placebo			Natriumoxybat vs. Placebo					
	Studie 14-002			Studie OMC-SXB-15				Studie OMC-SXB-22	
	Solriamfetol 75 mg	Solriamfetol 150 mg	Placebo	Natrium- oxybat 4,5 g	Natrium- oxybat 6 g	Natrium- oxybat 9 g	Placebo	Natrium- oxybat	Placebo
N ^a = 31	N ^a = 27	N ^a = 29	N ^a = 64	N ^a = 58	N ^a = 47	N ^a = 59	N ^a = 14	N ^a = 32	
CGIs, n (%)									
1 = normal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.
2 = grenzwertig krank	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,4)	0 (0)	1 (1,7)	k. A.	k. A.
3 = leicht krank	0 (0)	2 (7)	1 (3)	5 (7,8)	4 (6,9)	5 (10,6)	3 (5,1)	k. A.	k. A.
4 = moderat krank	4 (13)	7 (26)	4 (14)	24 (37,5)	24 (41,4)	12 (25,5)	25 (42,4)	k. A.	k. A.
5 = deutlich krank	12 (39)	10 (37)	11 (38)	28 (43,8)	25 (43,1)	24 (51,1)	25 (42,4)	k. A.	k. A.
6 = schwer krank	13 (42)	8 (30)	10 (35)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
7 = schwerste Erkrankung	2 (6)	0 (0)	3 (10)	7 (10,9)	3 (5,2)	5 (10,6)	5 (8,5)	k. A.	k. A.
fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2) ^c	0 (0)		
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	6 (19,4) ^d	5 (16,1) ^d	4 (13,3) ^d	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

a. Anzahl Patientinnen und Patienten, welche mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten sowie mindestens 1 Post-Baseline-Wirksamkeitsbewertung hatten. Anteil der ausgewerteten Patientinnen und Patienten an der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in jeder Studie (n [%]): Studie 14-002: Solriamfetol 150 mg: 87 % von 31, Placebo: 97 % von 30; Studie OMC-SXB-15: Natriumoxybat 6 mg: 82 % von 71, Natriumoxybat 9 mg: 69 % von 68, Placebo: 83 % von 71. In der Studie OMC-SXB-22 ist die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten unklar.

b. Median [Min; Max]

c. eigene Berechnung

d. eigene Berechnung, die Prozentwerte basieren auf der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten

BMI: Body-Mass-Index; CGIs: Clinical Global Impression of Severity; ESS: Epworth Sleepiness Scale; k. A.: keine Angabe; m: männlich; M: median; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; MWT, Maintenance-of-Wakefulness Test; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich