



IQWiG-Berichte – Nr. 1263

**Solriamfetol
(obstruktive Schlafapnoe) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-129
Version: 1.0
Stand: 21.12.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Solriamfetol (obstruktive Schlafapnoe) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

05.10.2021

Interne Auftragsnummer

A21-129

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

- Leif Erik Walther

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Hartmut Rentmeister.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne Hüning
- Gertrud Egger
- Moritz Felsch
- Tatjana Hermanns
- Deborah Ingenhag-Reister
- Katrin Nink
- Carolin Weigel
- Pamela Wronski

Schlagwörter

Solriamfetol, Störungen durch exzessive Somnolenz, Schlafapnoe – Obstruktive, Nutzenbewertung, NCT02348606

Keywords

Solriamfetol, Disorders of Excessive Somnolence, Sleep Apnea – Obstructive, Benefit Assessment, NCT02348606

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
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	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	13
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	15
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	15
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	15
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	15
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	20
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)	20
3.2.1 Behandlungsdauer	21
3.2.2 Verbrauch	21
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	22
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	22
3.2.6 Versorgungsanteile	23
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	24
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	24
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	24

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	25
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
5	Literatur	30
Anhang A	Suchstrategien.....	34
Anhang B	Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen RCT 14-003.....	35
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Solriamfetol	3
Tabelle 3: Solriamfetol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Solriamfetol	7
Tabelle 5: Solriamfetol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	15
Tabelle 7: Solriamfetol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	24
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	25
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	26
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Solriamfetol vs. Placebo	35
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Solriamfetol vs. Placebo	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
APAP	Automatic positive Airway Pressure (automatischer positiver Atemwegsdruck)
ATC	anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
BMI	Body-Mass-Index
CPAP	Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck)
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosis)
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EDS	Excessive Daytime Sleepiness (übermäßige Tagesschläfrigkeit)
ESS	Epworth Sleepiness Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICSD	International Classification of Sleep Disorders (Internationale Klassifikation von Schlafstörungen)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MWT	Maintenance-of-Wakefulness-Test (multipler Wachbleibetest)
OSA	obstruktive Schlafapnoe
PAP	Positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
UPS	Unterkieferprotrusionsschiene

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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.10.2021 übermittelt.

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ 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	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare 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 05.10.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie der zugrunde liegenden obstruktiven Schlafapnoe (OSA) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit OSA, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine Kontinuierliche-Positive-Atemwegsdruck(CPAP)-Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Solriamfetol

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte ^{b, c}	eine optimierte Standardtherapie der zugrunde liegenden OSA ^d
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Kontraindikation vorliegt, oder die mit der optimierten Standardtherapie nicht ausreichend therapiert sind, sind gemäß G-BA vom Anwendungsgebiet umfasst. c. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden. Die Standardtherapie umfasst insbesondere Atem-Überdrucktherapien (CPAP). Es wird davon ausgegangen, dass die Standardtherapie weiterhin durchgeführt wird. Gewichtsreduzierende Maßnahmen können begleitende Strategien darstellen. d. Sollten die Optimierungsmöglichkeiten ausgereizt sein, ist die Fortführung der bisherigen Therapie der OSA gemäß G-BA akzeptabel. CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OSA: obstruktive Schlafapnoe	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Studienpool und Studiendesign

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die RCT 14-003 und zieht diese für seine Bewertung heran. Zusätzlich legt der pU unter weiteren Untersuchungen die nicht vergleichende Solriamfetol-Studie 14-005 ergänzend vor.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Solriamfetol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Studie 14-003

Bei der Studie 14-003 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit Solriamfetol. Eingeschlossen wurden Erwachsene zwischen 18 und 75 Jahren mit diagnostizierter OSA. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten mindestens einen minimalen Einsatz einer OSA-Primärtherapie (d. h. positiver Atemwegsdruck [PAP], orale Drucktherapie, Unterkieferprotrusionsschiene [UPS] oder Stimulator der oberen Atemwege in mindestens 1 Nacht / Woche) oder mindestens 1 Versuch einer OSA-Primärtherapie oder einen chirurgischen Eingriff zur Behandlung von OSA-Symptomen sowie eine EDS (operationalisiert als Epworth-Sleepiness-Scale[ESS]-Wert ≥ 10) aufweisen.

In die Studie wurden insgesamt 476 Patientinnen und Patienten stratifiziert nach ihrer Adhärenz (Compliance oder Non-Compliance) zur OSA-Primärtherapie im Zuteilungsverhältnis 1:1:2:2:2 auf die Studienarme Solriamfetol 37,5 mg (N = 59), Solriamfetol 75 mg (N = 61), Solriamfetol 150 mg (N = 118), Solriamfetol 300 mg (N = 119) und Placebo (N = 119) randomisiert. Die Behandlung erfolgte über einen Zeitraum von 12 Wochen. Während der Studie sollten die Patientinnen und Patienten zudem ihre bestehende OSA-Primärtherapie auf demselben Level wie zu Studienbeginn fortführen.

Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten aus der Studie 14-003 für die Nutzenbewertung

Die vom pU vorgelegte RCT 14-003 ist bereits aufgrund ihrer zu kurzen Behandlungsdauer von 12 Wochen nicht für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet geeignet. Bei der OSA handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Folglich sind für Aussagen zum Zusatznutzen Langzeitstudien erforderlich, da nicht nur kurzfristige Effekte, sondern insbesondere Langzeiteffekte von Interesse sind.

Des Weiteren ist fraglich, ob die Patientinnen und Patienten der vom pU berücksichtigten Teilpopulation (Compliant-Population) dieser Studie entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine OSA-Therapie erhalten haben, die als optimiert gelten kann. Darüber hinaus war entgegen den Empfehlungen der Fachinformation in der Studie keine patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol gegeben.

Vom pU als unterstützende Evidenz herangezogene Studie 14-005

Bei der Studie 14-005 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Verlängerungsstudie zu Solriamfetol, an der Patientinnen und Patienten mit OSA oder mit Narkolepsie teilnehmen konnten, die zuvor bereits eine Studie des pU mit Solriamfetol (14-002, 14-003, 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 201 oder ADX-N05 202) abgeschlossen hatten.

Die Studie 14-005 ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da sich aufgrund des fehlenden Vergleichsarms keine Aussagen zum Zusatznutzen von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lassen.

Ergebnisse

Zusammenfassend liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte, keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte ^{b, c}	eine optimierte Standardtherapie der zugrunde liegenden OSA ^d	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Kontraindikation vorliegt, oder die mit der optimierten Standardtherapie nicht ausreichend therapiert sind, sind gemäß G-BA vom Anwendungsgebiet umfasst. c. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden. Die Standardtherapie umfasst insbesondere Atem-Überdrucktherapien (CPAP). Es wird davon ausgegangen, dass die Standardtherapie weiterhin durchgeführt wird. Gewichtsreduzierende Maßnahmen können begleitende Strategien darstellen. d. Sollten die Optimierungsmöglichkeiten ausgereizt sein, ist die Fortführung der bisherigen Therapie der OSA gemäß G-BA akzeptabel.</p> <p>CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OSA: obstruktive Schlafapnoe</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie der zugrunde liegenden obstruktiven Schlafapnoe (OSA) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit OSA, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine Kontinuierliche-Positive-Atemwegsdruck(CPAP)-Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Solriamfetol

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte ^{b, c}	eine optimierte Standardtherapie der zugrunde liegenden OSA ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Kontraindikation vorliegt, oder die mit der optimierten Standardtherapie nicht ausreichend therapiert sind, sind gemäß G-BA vom Anwendungsgebiet umfasst.</p> <p>c. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden. Die Standardtherapie umfasst insbesondere Atem-Überdrucktherapien (CPAP). Es wird davon ausgegangen, dass die Standardtherapie weiterhin durchgeführt wird. Gewichtsreduzierende Maßnahmen können begleitende Strategien darstellen.</p> <p>d. Sollten die Optimierungsmöglichkeiten ausgereizt sein, ist die Fortführung der bisherigen Therapie der OSA gemäß G-BA akzeptabel.</p> <p>CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OSA: obstruktive Schlafapnoe</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht nicht den Einschlusskriterien des pU, der RCTs mit einer Mindeststudiendauer von 12 Wochen einschließt. Die sich daraus ergebenden Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung von Solriamfetol werden in Abschnitt 2.3 erläutert.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Solriamfetol (Stand zum 04.08.2021)
- bibliografische Recherche zu Solriamfetol (letzte Suche am 04.08.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Solriamfetol (letzte Suche am 26.08.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Solriamfetol (letzte Suche am 04.08.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Solriamfetol (letzte Suche am 08.10.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die RCT 14-003 [3-10] und zieht diese für seine Bewertung heran.

Zusätzlich legt der pU unter weiteren Untersuchungen die nicht vergleichende Solriamfetol-Studie 14-005 [11-15] ergänzend vor.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Solriamfetol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie 14-003

Bei der Studie 14-003 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit Solriamfetol. Eingeschlossen wurden Erwachsene zwischen 18 und 75 Jahren mit diagnostizierter OSA. Die Diagnose erfolgte nach den Kriterien der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen, 3. Auflage (ICSD-3). Zudem mussten die Patientinnen und Patienten mindestens einen minimalen Einsatz einer OSA-Primärtherapie (d. h. positiver Atemwegsdruck [PAP], orale Drucktherapie, Unterkieferprotrusionsschiene [UPS] oder Stimulator der oberen Atemwege in mindestens 1 Nacht / Woche) oder mindestens 1 Versuch einer OSA-Primärtherapie oder einen chirurgischen Eingriff zur Behandlung von OSA-Symptomen sowie eine EDS (operationalisiert als Epworth-Sleepiness-Scale[ESS]-Wert ≥ 10) aufweisen. Darüber hinaus sollten die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine durchschnittliche Einschlafzeit von < 30 Minuten in den ersten 4 von insgesamt 5 Durchgängen des 40-minütigen Maintenance-of-Wakefulness-Test (MWT) sowie eine durchschnittliche nächtliche Schlafzeit von ≥ 6 Stunden haben.

In die Studie wurden insgesamt 476 Patientinnen und Patienten stratifiziert nach ihrer Adhärenz (Compliance oder Non-Compliance) zur OSA-Primärtherapie im Zuteilungsverhältnis 1:1:2:2:2 auf die Studienarme Solriamfetol 37,5 mg (N = 59), Solriamfetol 75 mg (N = 61), Solriamfetol 150 mg (N = 118), Solriamfetol 300 mg (N = 119) und Placebo (N = 119)

randomisiert. Die Behandlung erfolgte über einen Zeitraum von 12 Wochen und wich zum Teil von den Vorgaben der Fachinformation [16] ab (siehe Ausführungen zur Dosierung weiter unten). Während der Studie sollten die Patientinnen und Patienten zudem ihre bestehende OSA-Primärtherapie auf demselben Level wie zu Studienbeginn fortführen. Die Einnahme von Medikamenten zur Behandlung der EDS war während der Studie untersagt. Bei einer Einnahme solcher Medikamente vor Studienbeginn mussten diese innerhalb eines Zeitraums von mindestens 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn ausgewaschen werden, bis die Patientinnen und Patienten nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers ihr Ausgangsniveau der Tagesschläfrigkeit für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn erreicht hatten.

Koprimäre Endpunkte der Studie waren die Veränderung des ESS-Werts und die Veränderung der mittleren Einschlafzeit im 40-Minuten-MWT jeweils von Studienbeginn zu Woche 12. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte zur Morbidität, sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

Weitere Angaben zur Studie 14-003 können Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung entnommen werden.

Vom pU als unterstützende Evidenz herangezogene Studie 14-005

Bei der Studie 14-005 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Verlängerungsstudie zu Solriamfetol, an der Patientinnen und Patienten mit OSA oder mit Narkolepsie teilnehmen konnten, die zuvor bereits eine Studie des pU mit Solriamfetol (14-002, 14-003, 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 201 oder ADX-N05 202) abgeschlossen hatten. Während der ersten beiden Wochen wurden die Patientinnen und Patienten patientenindividuell auf die maximal tolerierbare Dosis Solriamfetol (75 mg, 150 mg oder 300 mg) eingestellt. Danach waren maximal 3 Dosisanpassungen pro Studienteilnehmer bis Woche 14 erlaubt. Die Behandlung erfolgte bis zu 52 Wochen. Während der Studie sollten die Patientinnen und Patienten mit OSA ihre bestehende OSA-Primärtherapie auf demselben Level wie zu Studienbeginn fortführen. 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 die Nutzenbewertung stellt der pU die Daten einer Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit OSA (Compliant-Population) dar. Diese Ergebnisse werden für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt, da sich aufgrund des fehlenden Vergleichsarms keine Aussagen zum Zusatznutzen von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lassen.

Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten aus der Studie 14-003 für die Nutzenbewertung

Studiendauer der vom pU eingeschlossenen Studie 14-003 nicht ausreichend

Die vom pU vorgelegte RCT 14-003 ist aufgrund ihrer zu kurzen Behandlungsdauer von 12 Wochen nicht für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der OSA geeignet. Bei der OSA 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 [17]. 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 zu Schadenendpunkten, da sich unerwünschte Ereignisse (UEs) eventuell erst mit einer längeren Einnahme des Arzneimittels zeigen könnten.

Der pU definiert in seinem Dossier eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen und erachtet diesen Zeitraum als ausreichend um aussagekräftige Ergebnisse zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität erzielen zu können. Zwar gebe es keine spezifischen Richtlinien der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Entwicklung medizinischer Produkte zur Behandlung der EDS, jedoch empfehle die EMA für die Behandlung von Insomnien eine Mindeststudiendauer von 2 bis 4 Wochen [18]. Eine mindestens 12-wöchige Studiendauer ist aus Sicht des pU ein etabliertes Design für einen Wirksamkeitsnachweis im Indikationsgebiet, das auch bereits in Studien zu Armodafinil, Modafinil und Pitolisant eingesetzt worden sei. Zudem habe der G-BA ausgeführt, dass direkt vergleichende Studien mit einer 12-wöchigen Dauer im Indikationsgebiet akzeptiert werden können. Der pU legt jedoch nicht die weiteren Ausführungen des G-BA dar, dass mit solchen Studien jedoch keine Aussagen zum Zusatznutzen hinsichtlich einer langfristigen Symptomverbesserung oder des Auftretens von Rezidiven sowie von Nebenwirkungen abgeleitet werden können [19]. Zum Nachweis der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol über einen Zeitraum von 52 Wochen verweist der pU auf Langzeitdaten 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. Auch der EMA-Leitlinie zu Insomnien ist zu entnehmen, dass für Medikamente wie Solriamfetol, die nicht nur kurzzeitig eingenommen werden, Langzeitstudien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen notwendig sind [18].

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie 14-003 fraglich

Der G-BA hat eine optimierte Standardtherapie der zugrunde liegenden OSA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Studie 14-003 sollte in allen Behandlungsarmen und somit auch im Placeboarm die primäre OSA-Therapie wie zum Zeitpunkt des Studieneintritts unverändert fortgeführt werden. Aus den Angaben zum vom pU in Modul 4 C dargestellten

Endpunkt „Nutzung der OSA-Primärtherapie“ ist ersichtlich, dass die Patientinnen und Patienten ihre Primärtherapie über den Studienverlauf auch stabil nutzten. Gemäß G-BA ist die Fortführung der bisherigen Therapie der OSA als zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch nur dann akzeptabel, wenn die Optimierungsmöglichkeiten ausgereizt sind. Aus den Kriterien zum Einschluss in die Studie 14-003 lässt sich jedoch nicht ableiten, dass für die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn die verfügbaren Optimierungsmöglichkeiten bereits ausgereizt waren und demnach solche für diese nicht mehr infrage kommen. So sollten die Patientinnen und Patienten für den Studieneinschluss lediglich einen mindestens minimalen Einsatz einer OSA-Primärtherapie (d. h. PAP-Therapie, orale Drucktherapie, UPS oder Stimulator der oberen Atemwege in mindestens 1 Nacht/Woche) oder mindestens 1 Versuch \geq 1 OSA-Primärtherapie über 1 Monat mit wenigstens 1 dokumentierten Anpassung zur Optimierung oder einen chirurgischen Eingriff zur Behandlung von OSA-Symptomen aufweisen. Auch liegen im Dossier des pU keine Angaben dazu vor, ob die Studienteilnehmer vor Studieneinschluss bereits Therapieanpassungen vorgenommen oder versucht haben und falls ja, welche.

Gemäß nationalen und internationalen Leitlinien ist der Therapiestandard die CPAP-Therapie. Darüber hinaus stehen im Anwendungsgebiet verschiedene Therapiemöglichkeiten oder -optimierungen der OSA zur Verfügung [20-23]. Diese umfassen z. B. eine Anpassung der Nutzungszeit von PAP-Therapien sowie Maskenwechsel, Druckänderungen oder Einsatz von Befeuchtern. Zudem kann eine Modusänderung der PAP-Therapie erwogen werden. Hierbei kommen automatischer positiver Atemwegsdruck (APAP) und Bi-Level-Verfahren infrage. Alternativ kann auch eine Umstellung auf eine andere Therapiemethode wie einer UPS erfolgen. Möglich sind auch Kombinationstherapien aus PAP-Therapie und einer UPS sowie ggf. chirurgische Therapieverfahren. Zudem sollte bei übergewichtigen Patientinnen und Patienten therapiebegleitend Maßnahmen zur Gewichtsreduktion durchgeführt werden. Bei Patientinnen und Patienten mit lageabhängiger OSA kann eine Lagetherapie erwogen werden.

Für die Nutzenbewertung berücksichtigt der pU primär die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die gemäß Studienprotokoll als adhärent / compliant zur OSA-Primärtherapie (Compliant-Population) betrachtet wird. Hierfür wurden bei der Studienplanung folgende Kriterien festgelegt:

- Nutzung einer PAP-Therapie \geq 4 Stunden/Nacht und \geq 70 % der Nächte (\geq 5 von 7 Tagen/Woche) bei Verwendung eines Hilfsmittels, dem man eine stundengenaue Nutzungszeit entnehmen kann, oder \geq 70 % der Nächte (\geq 5 von 7 Tagen/Woche), patientenberichtet und in Übereinstimmung mit der Ärztin bzw. dem Arzt) bei Verwendung eines Hilfsmittels, dem man keine Nutzungsdauer entnehmen kann oder
- Nutzung einer UPS \geq 70 % der Nächte (\geq 5 von 7 Tagen/Woche) oder
- eine erfolgreiche Operation zur Behandlung der OSA

Insgesamt sind dies 241 Patientinnen und Patienten (Solriamfetol 37,5 mg [n = 39], Solriamfetol 75 mg [n = 42], Solriamfetol 150 mg [n = 80] und Placebo [n = 80]).

Für diese Patientengruppe gibt der pU an, dass die Optimierungsmöglichkeiten der OSA-Primärtherapie ausgereizt seien. Er begründet dies zum einen mit einer minimalen Nutzungszeit und der Beibehaltung der primären OSA-Therapie gemäß Einschlusskriterien. Dies zeige sich zum anderen durch einen im Normbereich festgestellten Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von $\leq 2,2/h$ im Median zu Studienbeginn, der sich auch über die Behandlungsdauer nicht wesentlich veränderte. Damit sei gemäß pU das Therapieziel zur Behandlung der zugrunde liegenden OSA nach den Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) erreicht. Zudem setzt der pU Lebensstiländerungen als Teil der optimierten Therapie bei den Patientinnen und Patienten mit Primärtherapie als gegeben voraus.

Für die Patientinnen und Patienten der Compliant-Population kann zwar davon ausgegangen werden, dass sie eine primäre OSA-Therapie erhalten und diese über die definierte Nutzungsdauer angewendet haben, jedoch ist auch für diese Patientinnen und Patienten fraglich, ob sie zu Studienbeginn eine optimierte Therapie erhalten haben. Den verschiedenen nationalen und internationalen Leitlinien lassen sich keine genauen Kriterien entnehmen, wann eine OSA-Therapie als optimiert gilt [20-23]. Gemäß S3-Leitlinie der DGSM ist das Ziel der Therapie der OSA ein ungestörter Schlaf, der durch einen AHI $< 15/h$ und durch Abwesenheit von Symptomen von Tagesschläfrigkeit gekennzeichnet ist. Die Patientinnen und Patienten der Compliant-Population wiesen jedoch trotz ihres niedrigen AHI einen ESS-Wert ≥ 10 zu Studienbeginn auf, der mit einer relevanten Tagesschläfrigkeit verknüpft wird [23]. Auch hatte noch mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Compliant-Population zu Woche 12 einen ESS-Wert > 10 . Aus den vorliegenden Informationen lässt sich insgesamt nicht ableiten, dass die Therapie der zugrunde liegenden OSA für die Patientinnen und Patienten in der Compliant-Population bereits zu Studienbeginn als optimiert anzusehen ist.

Dosierung von Solriamfetol in der Studie 14-003 entspricht nicht den Vorgaben der Fachinformation

Gemäß Fachinformation soll die tägliche Dosis von Solriamfetol im Rahmen einer vorgegebenen Spanne an möglichen Dosierungen patientenindividuell je nach klinischem Ansprechen bzw. Verträglichkeit angepasst werden [16]. Eine patientenindividuelle Dosis titration war jedoch in der Studie 14-003 nicht gegeben:

Im 37,5-mg- und im 75-mg-Arm erfolgte während der Studie keine Dosisanpassung von Solriamfetol. Patientinnen und Patienten im 150-mg-Arm erhielten in den ersten 3 Tagen 75 mg Solriamfetol und wurden anschließend unabhängig vom klinischen Ansprechen forciert auf 150 mg titriert. Bei Patientinnen und Patienten im 300-mg-Arm wurde die Gabe über 3 Tage mit 150 mg begonnen und anschließend ebenfalls unabhängig vom klinischen Ansprechen auf 300 mg titriert. Laut Fachinformation [16] beträgt die empfohlene Anfangsdosis 37,5 mg/Tag. Die Dosis kann durch Verdoppelung im Abstand von mindestens 3 Tagen auf eine höhere Dosisstärke titriert werden. Die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 150 mg. Die Entscheidung darüber sollte auf dem klinischen Ansprechen der Patientinnen und Patienten basieren. Demnach waren Patientinnen und Patienten im 37,5-mg- und im 75-mg-Arm

potenziell unterversorgt, während Patientinnen und Patienten im 150-mg-Arm forciert auf die zugelassene Höchstdosierung titriert wurden. Eine Dosierung von 300 mg Solriamfetol entspricht nicht der Zulassung, ebenso wenig die Startdosis von 75 bzw. 150 mg.

Zusammenfassung

Insgesamt liegen keine Daten vor, die zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet sind. Dies ist bereits durch die zu kurze Behandlungsdauer in der vom pU vorgelegten RCT 14-003 bedingt. Hinzu kommt, dass fraglich ist, ob die Patientinnen und Patienten der Compliant-Population der RCT 14-003 eine OSA-Therapie erhalten haben, die als optimiert gelten kann. Zudem war entgegen den Empfehlungen der Fachinformation in der Studie keine patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol gegeben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte, 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte ^{b, c}	eine optimierte Standardtherapie der zugrunde liegenden OSA ^d	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Kontraindikation vorliegt, oder die mit der optimierten Standardtherapie nicht ausreichend therapiert sind, sind gemäß G-BA vom Anwendungsgebiet umfasst. c. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden. Die Standardtherapie umfasst insbesondere Atem-Überdrucktherapien (CPAP). Es wird davon ausgegangen, dass die Standardtherapie weiterhin durchgeführt wird. Gewichtsreduzierende Maßnahmen können begleitende Strategien darstellen. d. Sollten die Optimierungsmöglichkeiten ausgereizt sein, ist die Fortführung der bisherigen Therapie der OSA gemäß G-BA akzeptabel.</p> <p>CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OSA: obstruktive Schlafapnoe</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Daten der Compliant-Population aus der RCT 14-003 für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet einen geringen Zusatznutzen ableitet. Der pU zieht hierfür die Dosierung von 37,5 mg Solriamfetol heran. Zusätzlich gibt er an, dass sich bei der Betrachtung der höheren Dosis von 150 mg Solriamfetol ein beträchtlicher Zusatznutzen ergebe. Eine Aussage zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens trifft der pU insgesamt nicht.

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 C, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das klinische Symptom der EDS bei einer zugrunde liegenden OSA stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Solriamfetol [24], wonach Solriamfetol zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte, angewendet wird.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein starker therapeutischer Bedarf an einer sicheren und wirksamen Behandlung der, trotz einer Primärtherapie der OSA, residualen EDS, zu deren Reduktion es an einer wirksamen Therapie fehle. Es bestehe zudem Behandlungsbedarf aufgrund der Einschränkung der Lebensqualität durch die EDS.

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. Dieses Vorgehen wird im Folgenden detaillierter beschrieben und ist in Tabelle 6 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
Ausgangsbasis: Erwachsene Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2020			69 880 067
1	Patientinnen und Patienten mit CPAP-Therapiegerät	0,98	684 825
2	Patientinnen und Patienten mit Adhärenz zur OSA-Primärtherapie (generelle Nutzung eines CPAP-Therapiegerätes)	63–88	431 440–602 646
3	Patientinnen und Patienten mit OSA, die das CPAP-Therapiegerät ≥ 4 Stunden/Nacht nutzen	70	302 008–421 852
4	Patientinnen und Patienten mit residualer EDS	6–6,4	18 120–26 999
5	GKV-Zielpopulation	88,07	15 959–23 778

CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OSA: obstruktive Schlafapnoe; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit CPAP-Therapiegerät

Zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation zieht der pU zunächst Patientinnen und Patienten mit Anwendung einer OSA-Primärtherapie aus den Angaben des Heil und Hilfsmittelreports 2016 der Barmer GEK [25] heran. Daraus entnimmt er den Anteil der Personen mit Verordnung eines CPAP-Therapiegeräts unter allen Versicherten der Barmer GEK bezogen auf das Jahr 2013 in Höhe von 0,98 %. Diesen Anteil rechnet der pU anhand von Angaben des Statistischen Bundesamts [26] auf die in Deutschland lebenden Personen ab 18 Jahren im Jahr 2020 hoch und gibt als Ergebnis eine Anzahl von 684 825 Personen mit Verordnungen von CPAP-Therapiegeräten an.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Adhärenz zur OSA-Primärtherapie (generelle Nutzung eines CPAP-Therapiegerätes)

Der pU ermittelt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit OSA, die adhärenz zu ihrer OSA-Primärtherapie sind. Hierzu gibt er eine Spanne an.

Als Untergrenze zieht der pU das Ergebnis einer Studie von Galetke et al. (2001) heran, die in den Jahren 2004 und 2005 an insgesamt 303 Patientinnen und Patienten eines Krankenhauses in Deutschland mit neu diagnostizierter OSA durchgeführt wurde [27]. Nach einem medianen Follow-up von 13 Monaten (Spanne 7 bis 18 Monate) wurde die regelmäßige Nutzung des verordneten PAP-Gerätes ausgewertet (mithilfe eines eingebauten Zählers der Gerätelaufzeit). Ein Anteil von 63 % der untersuchten Patienten und Patientinnen nutzte zum Zeitpunkt des Follow-ups weiterhin regelmäßig das PAP-Gerät.

Als Obergrenze zieht der pU eine Veröffentlichung von Woehrle et al. (2018) heran, in der das Ergebnis einer Datenanalyse eines Anbieters von Schlafapnoe-Therapiegeräten in Deutschland [28] dargestellt wird. Von 98 329 Patientinnen und Patienten mit der ärztlichen Diagnose Schlafapnoe und einer PAP-Verordnung mit Therapiebeginn zwischen 2009 und 2014 brach ein Anteil von 12 % der Patientinnen und Patienten die Therapie im ersten Behandlungsjahr ab. Der pU leitet daraus einen Anteil von 88 % adhärenz Patientinnen und Patienten ab.

Die ermittelten Anteile für die Ober- und Untergrenze multipliziert der pU mit der in Schritt 1 ermittelten Anzahl und gibt als Ergebnis eine Anzahl von 431 440 bis 602 646 Patientinnen und Patienten in Deutschland mit Adhärenz zur OSA-Primärtherapie an.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit OSA, die das CPAP-Therapiegerät ≥ 4 Stunden/Nacht nutzen

Der pU entnimmt der S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“ [20], einen Anteil von 70 % an Patientinnen und Patienten mit OSA, die laut pU eine CPAP-Therapie mit der für eine effektive Behandlung der OSA notwendigen Nutzungsdauer von mehr als 4 Stunden pro Nacht aufweisen [20,23]. In Abgrenzung zu Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 bezeichnet der pU diese als „compliant“. Den ermittelten Anteil multipliziert der pU mit der ermittelten Anzahl aus Schritt

2 und gibt als Ergebnis eine Anzahl von 302 008–421 852 Patientinnen und Patienten in Deutschland an, die compliant zur OSA-Primärtherapie sind.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit residualer EDS

Zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten, die trotz einer wie in Schritt 3 beschriebenen sachgemäßen Nutzung der OSA-Primärtherapie eine residuale EDS aufweisen, zieht der pU einen Anteil von 6 % [29] als Untergrenze und einen Anteil von 6,4 % als Obergrenze [30] heran.

Den Anteil der Untergrenze (6 %) entnimmt der pU einer multizentrischen Querschnittstudie aus Frankreich von Pépin et al. (2009) mit einer berichteten Studienpopulation von 502 Patientinnen und Patienten, die an 37 Zentren in privaten ambulanten Einrichtungen und 24 Krankenhaus-Schlaflaboren angeschlossen waren. Patientinnen und Patienten mit einer OSA-Primärtherapie sind in der Studie definiert mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)-Wert ≥ 10 vor CPAP-Therapie und einer nächtlichen CPAP-Nutzungsdauer von mehr als 3 Stunden. Das Vorliegen einer residualen EDS wurde gemessen als Epworth-Sleepiness-Scale(ESS)-Wert ≥ 11 [29].

Den Anteil der Obergrenze (6,4 %) entnimmt der pU einer Posterpublikation, in der eine Routinedatenanalyse auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank der Jahre 2014 bis 2018 dargestellt ist. Der Anteil wurde ermittelt als Quotient von Patientinnen und Patienten mit Hinweisen auf eine residuale EDS und der Patientinnen und Patienten mit OSA und CPAP-Therapie [30].

Die beiden ermittelten Anteile wendet der pU auf die in Schritt 3 ermittelte Anzahl an und gibt als Ergebnis eine Spanne von 18 120 bis 26 999 Patientinnen und Patienten in Deutschland mit residualer EDS bei OSA und einer nächtlichen Mindestnutzungsdauer der CPAP-Therapie von 4 Stunden pro Nacht an.

Schritt 5: GKV-Zielpopulation

Der pU gibt an, die Angaben aus Schritt 4 mittels der Angaben zur erwachsenen Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2020 [26] und einem GKV-Versichertenanteil von 88,07 % [31] anzuwenden. Als Ergebnis gibt der pU für die GKV-Zielpopulation eine Spanne von 15 959–23 778 Patientinnen und Patienten an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Es liegen jedoch methodische Schwächen und Unsicherheiten in der Gesamtherleitung sowie in einzelnen Berechnungsschritten vor, die insgesamt zu einer Unterschätzung der GKV-Zielpopulation führen. Die wesentlichen Gründe für diese Einschätzung werden nachfolgend erläutert.

Zur Gesamtherleitung der Patientenzahlen

In Bezug auf die Gesamtherleitung der Patientenzahlen durch den pU ist anzumerken, dass das Anwendungsgebiet erwachsene Patientinnen und Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte, umfasst. Der pU berücksichtigt das Kriterium EDS bei OSA nicht in der Ausgangsbasis der Herleitung der Zielpopulation. Dies führt in darauffolgenden Herleitungsschritten zu Unsicherheit. Darüber hinaus können sich bei Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit EDS bei OSA in einzelnen Herleitungsschritten abweichende Anteilswerte ergeben.

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit CPAP-Therapiegerät

Der pU basiert seine Herleitung auf der Anzahl von Versicherten mit einer CPAP-Verordnung. Dies führt aus folgenden Gründen zu einer Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten:

- Die CPAP-Therapie ist zwar die häufigste Therapieform der OSA [20], das Anwendungsgebiet umfasst jedoch auch Patientinnen und Patienten, deren OSA durch andere Therapieformen behandelt wird, z. B. beim Vorliegen einer Kontraindikation gegen eine CPAP-Therapie. Diese Patientinnen und Patienten werden durch das Vorgehen des pU ausgeschlossen. Eine mögliche Alternative zur CPAP-Therapie stellt z. B. die seit dem Jahr 2021 erstattungsfähige UPS dar, die insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) < 30 kg/m² und einer lageabhängigen Schlafapnoe empfohlen wird. Weitere empfohlene Therapien für bestimmte Patientinnen und Patienten mit OSA sind z. B. die Therapie zur Rückenlageverhinderung und einzelne chirurgische Verfahren zur Verbesserung der Nasenatmung und zur Vorverlagerung des Ober- und / oder Unterkiefers [20]. Insgesamt werden durch das Vorgehen des pU somit nicht alle Patientinnen und Patienten, für die Solriamfetol im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage kommt, erfasst.
- Aus dem Heil- und Hilfsmittelreport der Barmer GEK, den der pU in diesem Schritt heranzieht, geht das methodische Vorgehen zur Bestimmung der Anzahl an CPAP-Verordnungen nicht hervor. So bleibt z. B., wie der pU selbst darstellt, unklar, ob der Report lediglich Erstverordnungen aus dem Betrachtungsjahr 2013 erfasst oder ob auch Folgeverordnungen zur Weiterführung der Therapiemaßnahmen enthalten sind. Zudem fand keine Eingrenzung der Verordnungen auf Patientinnen und Patienten mit einer diagnostizierten EDS bei OSA statt. CPAP-Therapiegeräte werden, wie der pU selbst darstellt, nicht ausschließlich zur Behandlung der OSA genutzt, sondern auch zur nicht invasiven und nicht lebenserhaltenden Beatmung von Patientinnen und Patienten mit beispielsweise respiratorischer Insuffizienz. Ferner ist unsicher, ob die vom pU herangezogenen Verordnungen auch solche an Kinder enthalten, die von der hier betrachteten GKV-Zielpopulation ausgeschlossen sind.

- Der Anteilswert basiert auf den Verordnungsdaten 1 Krankenkasse. Diesen überträgt der pU ohne Adjustierung auf die deutsche Gesamtbevölkerung. Hinzu kommt, dass die Verordnungsmodalitäten von CPAP-Therapiegeräten in kassenindividuellen Verträgen geregelt werden und somit innerhalb der GKV variieren können. Insgesamt ist unklar, wie repräsentativ der abgeleitete Anteilswert in dem vorliegenden Anwendungsgebiet für die deutsche Bevölkerung ist.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Adhärenz zur OSA-Primärtherapie (generelle Nutzung eines CPAP-Therapiegerätes)

Der pU gibt an, in diesem Schritt Patientinnen und Patienten mit einer OSA und CPAP-Verordnung aufzugreifen, die dieses Gerät generell nutzen, unabhängig von einer Mindestanzahl an Stunden pro Nacht. Die Quellen, die der pU hierzu heranzieht, führen jedoch zu Unsicherheit.

Für die Herleitung der Untergrenze der GKV-Zielpopulation zieht der pU die Studie von Galetke et al. heran [27]. Die Kriterien zur Erfassung der Patientinnen und Patienten lassen sich aus der Studienbeschreibung nicht transparent entnehmen: Es ist insbesondere unklar, ob eine Mindestnutzungsdauer pro Nacht erforderlich war, um als Nutzer oder Nutzerin eines CPAP-Therapiegerätes zu gelten. Sofern dies erforderlich war, könnten über diesen Herleitungsschritt ggf. zu viele Patientinnen und Patienten ausgeschlossen worden sein.

Als Wert für die Obergrenze zieht der pU die Studie von Woehrle et al. heran [28]. Die Autoren geben an, dass die generelle Nutzung des CPAP-Therapiegerätes unabhängig von der Nutzungsdauer pro Nacht gemessen wurde. Unter denjenigen Patientinnen und Patienten der Studie, die die Therapie abbrachen, befinden sich mit 24 % auch solche, deren Gerätenutzung aus administrativen Gründen (z. B. Wechsel der Krankenkasse oder des Geräteanbieters) vor Ablauf des Beobachtungsjahres beendet wurde. Dies führt zu einer Unterschätzung der Obergrenze. Zudem umfasst die Studienpopulation von Woehrle et al. nicht ausschließlich Patientinnen und Patienten mit OSA. Da die CPAP-Therapie jedoch mit einem höheren Grad zur Behandlung der OSA als z. B. der zentralen Schlafapnoen und der schlafbezogenen Hypoventilation/Schlafbezogene Hypoxämie empfohlen wird [20], kann davon ausgegangen werden, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten in der Studie die CPAP-Therapie aufgrund einer OSA erhalten hat.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit OSA, die das CPAP-Therapiegerät ≥ 4 Stunden/Nacht nutzen

Der Anteilswert, den der pU der S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“ [20] entnimmt, bezieht sich nach Angabe der Leitlinie auf einen Beobachtungszeitraum von 4 Jahren, während die Studien in Schritt 2 einen Beobachtungszeitraum von 12 bzw. 13 Monaten umfassen. Dies führt zu Unsicherheit.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit residualer EDS

Zur Herleitung der Untergrenze verwendet der pU Angaben der Studie von Pépin et al. [29]. Diese umfasst Patientinnen und Patienten mit einer CPAP-Nutzungsdauer von mehr als 3 Stunden pro Nacht, wohingegen in Schritt 3 von einer Nutzungsdauer von mindestens 4 Stunden pro Nacht ausgegangen wurde. Hierdurch kann der Anteil der Patientinnen und Patienten mit residualer EDS bei OSA trotz Therapieadhärenz gegebenenfalls überschätzt sein.

Für die Herleitung der Obergrenze zieht der pU eine Posterpräsentation von Nilius et al. heran [30]. Das dort beschriebene Vorgehen zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten anhand einer Routinedatenanalyse ist nicht nachvollziehbar. So fehlen z. B. gänzlich Beschreibungen der Operationalisierung einer OSA-Diagnose, von Arztbesuchen und der Messung von herangezogenen Leistungen wie der Polygrafie. Aus diesem Grund ist die Obergrenze unsicher.

Zusammenfassung

In der Gesamtschau ist von einer Unterschätzung auszugehen, insbesondere da die Patientenzahlen auf Verordnungen von CPAP-Therapiegeräten basieren und nicht auf der Prävalenz der EDS bei OSA. Durch dieses Vorgehen werden nicht alle Patientinnen und Patienten, für die Solriamfetol im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage kommt, erfasst. Des Weiteren ergeben sich durch das methodische Vorgehen des pU bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation Unsicherheiten in den einzelnen Anteilswerten, z. B. dem Anteil für Patientinnen und Patienten mit CPAP-Therapiegerät.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass die Entwicklung der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit residualer EDS bei OSA unklar sei. Zwar erwartet der pU einen Anstieg der Prävalenz und Inzidenz der OSA, dabei sei jedoch unklar, wie sich dies auf die residuale EDS bei OSA auswirken werde.

Der pU gibt an, auf Basis der Bevölkerungsentwicklung die Anzahl der neu erkrankten und prävalenten Patientinnen und Patienten mit residualer EDS bei OSA für die Jahre 2021 bis 2025 vorzuberechnen. Die präsentierten Ergebnisse des pU zeigen keine wesentliche Änderung.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

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

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

Der G-BA hat für Solriamfetol eine optimierte Standardtherapie der zugrunde liegenden OSA benannt. Der G-BA geht davon aus, dass die Standardtherapie bei einer Behandlung mit Solriamfetol weitergeführt wird.

Der pU berechnet die Kosten von Solriamfetol auf der Basis von definierten Tagesdosen (DDD) gemäß der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC) mit Tagesdosen¹ und des Verbrauches gemäß Fachinformation. Nachfolgend werden jedoch nur Berechnungen auf Basis der Fachinformation bewertet.

Er stellt die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie exemplarisch anhand der CPAP-Therapie dar. Da CPAP-Geräte nicht der Arzneimittelpreisverordnung unterliegen und Preise der CPAP-Geräte in kassenindividuellen Verträgen geregelt sind, wird davon ausgegangen, dass die entstehenden Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Daher wird auf eine detaillierte Bewertung der CPAP-Therapie verzichtet und stattdessen die Kostenspanne des pU beispielhaft illustriert und verdeutlicht, aus welchen kostenrelevanten Komponenten die CPAP-Behandlung besteht.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angabe des pU zur Behandlungsdauer entspricht der Fachinformation von Solriamfetol [24].

Der Fachinformation von Solriamfetol ist zu entnehmen, dass der Bedarf für die Fortsetzung der Behandlung in regelmäßigen Abständen überprüft werden soll [24]. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben 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.

Für die optimierte Standardtherapie am Beispiel der CPAP-Therapie geht der pU von einer Nutzungsdauer von mindestens 4 Stunden pro Nacht aus [23,33]. Darüber hinaus stellt der pU dar, dass diese Nutzungsdauer eine Voraussetzung für die weitere Erstattung durch gesetzliche Krankenkassen sei [34].

3.2.2 Verbrauch

Die Angabe des pU zur Spanne des Jahresverbrauchs pro Patientin bzw. Patient von Solriamfetol entspricht der Fachinformation [24].

Für die optimierte Standardtherapie gibt der pU an, dass die CPAP-Behandlung über den gesamten Zeitraum der Therapie an 365 Tagen im Jahr erfolgen sollte.

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit DDD des BfArM. Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2021 [32].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angabe des pU zu den Kosten von Solriamfetol bei einer Dosis pro Behandlung von 75 mg geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2021 wieder. Für die vom pU angegebene Untergrenze der Spanne der Kosten ließ sich die Berechnung anhand der Angaben des pU nicht nachvollziehen. Es ergeben sich für die Untergrenze höhere Kosten als vom pU angegeben. Für die Obergrenze sind die vom pU angegebenen Kosten plausibel.

Die optimierte Standardtherapie am Beispiel der CPAP-Therapie wird laut pU im exemplarisch herangezogenen Vertrag der AOK-Baden-Württemberg anhand von Gerätetyp-abhängigen Pauschalbeträgen an die entsprechenden Hilfsmittelanbieter geregelt. Diese umfassen neben dem Gerät und dessen Zubehör z. B. auch Kosten für Dienst- und Serviceleistungen sowie Versand- und Fahrtkosten [34]. Laut pU enthält der Vertrag außerdem gesonderte Pauschalen für Erst- und Folgeverordnungen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Das Vorgehen des pU für Solriamfetol keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu veranschlagen, ist im Abgleich mit der Fachinformation [24] plausibel.

Für die optimierte Standardtherapie gibt der pU ebenfalls keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Solriamfetol Jahrestherapiekosten in Höhe von 1379,24 bis 7297,56 €. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten.

Die Angabe des pU zur Untergrenze der Spanne der Arzneimittelkosten laut Fachinformation für Solriamfetol ist nicht nachvollziehbar und stellt eine Unterschätzung dar. Die Angabe des pU zur Obergrenze der Arzneimittelkosten ist plausibel.

Die vom pU angegebene Spanne der Jahrestherapiekosten für die optimierte Standardtherapie bezieht sich exemplarisch auf die Kosten einer CPAP-Therapie einer Krankenkasse: Hierfür gibt der pU auf Basis eines Vertrages der AOK Baden-Württemberg aus dem Jahr 2021 [34] für das erste Versorgungsjahr eine Spanne von 295,50 bis 1375,00 € an und für das Folgejahr eine Spanne von 211,00 bis 1350,00 € [34]. Dabei stellt die Untergrenze die Pauschale für den kostengünstigsten CPAP-Gerätetyp dar (einfache CPAP) und die Obergrenze den teuersten CPAP-Gerätetyp (Spezialgerät zur Behandlung schlafbezogener Atmungsstörungen). Eine optimierte Standardtherapie der zugrunde liegenden OSA kann allerdings auch mit einem anderen Verfahren durchgeführt werden.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Kosten für die optimierte Standardtherapie patientenindividuell unterschiedlich sind und auch bei Behandlung mit Solriamfetol anfallen.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 9 in Abschnitt 4.4.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass zukünftig ein Großteil der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation mit Solriamfetol behandelt werde.

Dies umfasse u. a. auch einen Großteil der laut pU circa 171 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2019 Modafinil als Off-Label-Verordnung erhielten, da der pU von einer Umstellung dieser Patientinnen und Patienten auf im Indikationsgebiet zugelassene Arzneimittel ausgeht. Laut pU seien außerdem Patientinnen und Patienten hinzuzurechnen, die bisher keine Therapie der residualen EDS bei OSA trotz Primärtherapie der zugrunde liegenden OSA erhielten.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Solriamfetol ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Solriamfetol wird angewendet zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Solriamfetol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte ^{b, c}	eine optimierte Standardtherapie der zugrunde liegenden OSA ^d	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Kontraindikation vorliegt, oder die mit der optimierten Standardtherapie nicht ausreichend therapiert sind, sind gemäß G-BA vom Anwendungsgebiet umfasst. c. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden. Die Standardtherapie umfasst insbesondere Atem-Überdrucktherapien (CPAP). Es wird davon ausgegangen, dass die Standardtherapie weiterhin durchgeführt wird. Gewichtsreduzierende Maßnahmen können begleitende Strategien darstellen. d. Sollten die Optimierungsmöglichkeiten ausgereizt sein, ist die Fortführung der bisherigen Therapie der OSA gemäß G-BA akzeptabel.</p> <p>CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OSA: obstruktive Schlafapnoe</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 8: 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 Patientinnen und Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte	15 959–23 778	In der Gesamtschau ist von einer Unterschätzung auszugehen, insbesondere da die Patientenzahlen auf Verordnungen von CPAP-Therapiegeräten basieren und nicht auf der Prävalenz der EDS bei OSA. Durch dieses Vorgehen werden nicht alle Patientinnen und Patienten, für die Solriamfetol im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage kommt, erfasst. Des Weiteren ergeben sich durch das methodische Vorgehen des pU bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation Unsicherheiten in den einzelnen Anteilswerten, z. B. dem Anteil für Patientinnen und Patienten mit CPAP-Therapiegerät.
<p>a. Angabe des pU CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OSA: obstruktive Schlafapnoe; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Solriamfetol	erwachsene Patientinnen und Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte	5516,96 (1379,24–7297,56)	0	0	5516,96 (1379,24–7297,56)	Die Angabe des pU zur Untergrenze der Spanne der Arzneimittelkosten laut Fachinformation für Solriamfetol ist nicht nachvollziehbar und stellt eine Unterschätzung dar, die Angabe zur Obergrenze ist plausibel. Es wird davon ausgegangen, dass Kosten für eine optimierte Standardtherapie auch bei der Behandlung mit Solriamfetol anfallen.
optimierte Standardtherapie der zugrunde liegenden OSA	zufriedenstellend behandelt werden konnte	1. Jahr: 295,50–1375,00 ab dem 2. Jahr: 211,00–1350,00	0	0	1. Jahr: 295,50–1375,00 ab dem 2. Jahr: 211,00–1350,00	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beziehen sich exemplarisch auf die Kosten einer Krankenkasse für die Patientenversorgung mit einer CPAP-Therapie. Eine optimierte Standardtherapie der zugrunde liegenden OSA kann auch mit einem anderen Verfahren durchgeführt werden. Die entstehenden Jahrestherapiekosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a. Angaben des pU CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OSA: obstruktive Schlafapnoe; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

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.

„Dosierung und Art der Anwendung

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

Sunosi ist keine Therapie für die zugrunde liegende Atemwegsobstruktion bei Patienten mit OSA. Bei diesen Patienten ist die OSA-Primärtherapie beizubehalten.

Blutdruck und Herzfrequenz sind vor Einleitung der Behandlung mit Solriamfetol 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 (MACE, major adverse cardiovascular event), insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Hypertonie, Patienten mit bekannten kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen und älteren Patienten, ist Vorsicht geboten.

Der Bedarf für eine Weiterbehandlung mit Solriamfetol ist regelmäßig zu prüfen. Wenn bei einem Patienten Blutdruck- oder Herzfrequenzanstiege auftreten, die durch eine Dosisreduktion von Solriamfetol oder durch eine andere angemessene medizinische Intervention nicht unter Kontrolle gebracht werden können, ist das Absetzen von Solriamfetol in Betracht zu ziehen. Bei der Anwendung von anderen Arzneimitteln, die den Blutdruck und die Herzfrequenz erhöhen, ist Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Dosierung

Obstruktive Schlafapnoe

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 37,5 mg einmal täglich morgens nach dem Aufwachen. Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis durch Verdoppelung im Abstand von mindestens 3 Tagen auf eine höhere Dosisstärke titriert werden; die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 150 mg einmal täglich.

Sunosi kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Es liegen nur begrenzte Daten zu älteren Patienten vor. In dieser Patientengruppe ist die Gabe niedrigerer Dosen und eine engmaschige Überwachung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). 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.

Nierenfunktionsstörung

Leichte Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 60-89 ml/min): Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Mäßige Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-59 ml/min): Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 37,5 mg einmal täglich. Die Dosis kann nach 5 Tagen auf maximal 75 mg einmal täglich erhöht werden.

Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min): Die empfohlene Dosis beträgt 37,5 mg einmal täglich.

Terminale Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min): Solriamfetol wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz empfohlen.

Kinder und Jugendliche

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 anamnestisch 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.

Patienten, die mit Solriamfetol behandelt werden, sind sorgfältig auf Nebenwirkungen wie z. B. Angstzustände, Schlaflosigkeit und Reizbarkeit zu überwachen. Diese Nebenwirkungen wurden häufig zu Beginn der Behandlung beobachtet, tendieren aber dazu, bei fortgesetzter

Behandlung abzuklingen. Bei Andauern oder Verschlimmerung dieser Symptome ist eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Behandlung zu erwägen.

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.

Aus epidemiologischen Daten geht hervor, dass ein chronischer Anstieg des Blutdrucks das Risiko für schwere MACE wie Schlaganfall, Myokardinfarkt und kardiovaskulär bedingtem Tod erhöhen kann. Die Höhe des Anstiegs des absoluten Risikos ist abhängig vom Anstieg des Blutdrucks und dem zugrunde liegenden Risiko für MACE in der behandelten Patientengruppe. Viele Patienten mit Narkolepsie und obstruktiver Schlafapnoe haben mehrere Risikofaktoren für MACE wie z. B. Hypertonie, Diabetes, Hyperlipidämie und einen hohen Körpermassenindex (BMI).

Die Anwendung bei Patienten mit instabilen kardiovaskulären Erkrankungen, schwerwiegenden Arrhythmien und anderen schwerwiegenden Herzproblemen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung können aufgrund der verlängerten Halbwertszeit von Solriamfetol ein höheres Risiko für einen Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg haben.

Missbrauch

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

Engwinkelglaukom

Bei Patienten, die Solriamfetol einnehmen, kann Mydriasis auftreten. Vorsicht ist angezeigt bei Patienten mit erhöhtem intraokulärem Druck oder Risiko für ein Engwinkelglaukom.

Frauen im gebärfähigen Alter oder deren Partner

Frauen im gebärfähigen Alter und deren männliche Partner müssen während der Einnahme von Solriamfetol eine wirksame Empfängnisverhütung praktizieren (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).“

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]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. 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 Obstructive Sleep Apnea (OSA); study 14-003; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
4. 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 Obstructive Sleep Apnea (OSA) [online]. [Zugriff: 29.10.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005514-31.
5. Jazz Pharmaceuticals. Twelve-week Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in OSA [online]. 2019 [Zugriff: 29.10.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348606>.
6. Rosenberg R, Baladi M, Bron M. Clinically relevant effects of solriamfetol on excessive daytime sleepiness: a post hoc analysis of the magnitude of change in clinical trials in adults with narcolepsy or obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2020. <https://dx.doi.org/10.5664/jcsm.9006>.
7. Schweitzer PK, Mayer G, Rosenberg R et al. Randomized Controlled Trial of Solriamfetol for Excessive Daytime Sleepiness in OSA: An Analysis of Subgroups Adherent or Nonadherent to OSA Treatment. *Chest* 2021. <https://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2021.02.033>.
8. Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK et al. Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199(11): 1421-1431. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201806-1100OC>.
9. Weaver TE, Drake CL, Benes H et al. Effects of Solriamfetol on Quality of Life Measures From a 12-Week Phase 3 Randomized Trial. *Ann Am Thorac Soc* 2020. <https://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.202002-136OC>.

10. Weaver TE, Mathias SD, Crosby RD et al. Relationship between sleep efficacy endpoints and measures of functional status and health-related quality of life in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea treated for excessive daytime sleepiness. *J Sleep Res* 2020; e13210. <https://dx.doi.org/10.1111/jsr.13210>.
11. 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]. [Zugriff: 29.10.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005489-31.
12. Jazz Pharmaceuticals. A Long-Term Safety Study of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects With Narcolepsy or OSA [online]. 2019 [Zugriff: 29.10.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348632>.
13. Malhotra A, Shapiro C, Pepin JL 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* 2020; 43(2). <https://dx.doi.org/10.1093/sleep/zsz220>.
14. Schweitzer PK, Strohl KP, Mayer G et al. Effects of solriamfetol in a long-term trial of participants with obstructive sleep apnea who are adherent or nonadherent to airway therapy. *J Clin Sleep Med* 2021; 17(4): 659-668. <https://dx.doi.org/10.5664/jcsm.8992>.
15. Weaver TE, Pepin JL, Schwabm R et al. Long-term effects of solriamfetol on quality of life and work productivity in participants with excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy or obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2021. <https://dx.doi.org/10.5664/jcsm.9384>.
16. Jazz Pharmaceuticals. Sunosi 75/150 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 15.11.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
18. EMA. Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia [online]. 2011 [Zugriff: 27.07.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-medicinal-products-treatment-insomnia_en.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-065 [unveröffentlicht]. 2019.
20. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung. S3-Leitlinie Nichterholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen" [online]. 2017. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-0011_S3_SBAS_2017-08_2_verlaengert_und_Hinweis_Teil-Aktualisierung_2020-07.pdf.

21. Stuck BA, Arzt M, Fietze I et al. Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen. *Somnologie* 2020; 24(3): 176-208. <https://dx.doi.org/10.1007/s11818-020-00257-6>.
22. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5(3): 263-276.
23. Fietze I, Blum H-C, Grüger H et al. Diagnostik und Therapie der residualen Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit therapierter obstruktiver Schlafapnoe. *Somnologie* 2021. <https://dx.doi.org/10.1007/s11818-021-00305-9>.
24. Jazz Pharmaceuticals. Sunosi 75/150 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. BARMER GEK. Heil- und Hilfsmittelreport 2016 [online]. 2016 [Zugriff: 09.04.2021]. URL: <https://www.barmer.de/blob/77942/a6a48386ab57c7c566b58166a86d75bf/data/pdf-barmer-gek-heil-und-hilfsmittelreport-2016.pdf>.
26. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag zum Quartalsende [online]. 2020 [Zugriff: 21.04.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
27. Galetke W, Puzzo L, Priegnitz C et al. Long-term therapy with continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: adherence, side effects and predictors of withdrawal - a 'real-life' study. *Respiration* 2011; 82(2): 155-161. <https://dx.doi.org/10.1159/000322838>.
28. Woehrle H, Arzt M, Graml A et al. Predictors of positive airway pressure therapy termination in the first year: analysis of big data from a German homecare provider. *BMC Pulm Med* 2018; 18(1): 186. <https://dx.doi.org/10.1186/s12890-018-0748-8>.
29. Pépin JL, Viot-Blanc V, Escourrou P et al. Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. *Eur Respir J* 2009; 33(5): 1062-1067. <https://dx.doi.org/10.1183/09031936.00016808>.
30. Nilius G, Kallweit U, Trümper D et al. Prävalenz, Inzidenz und Charakteristika der CPAP behandelten OSA Patienten mit residualer EDS eine bevölkerungs repräsentative Krankenkassendaten Studie in Deutschland. 2020.
31. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: März 2021) [online]. 2021 [Zugriff: 17.06.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
32. Wissenschaftliches Institut der AOK. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 01.06.2021]. URL: https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/ATC_2021/wido_arz_amtliche_fassung_des_atc-index_2021.zip.

33. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. Proc Am Thorac Soc 2008; 5(2): 173-178.

<https://dx.doi.org/10.1513/pats.200708-119MG>.

34. AOK Baden-Württemberg. Vertrag gemäß § 127 Abs. 1 SGB V über die Versorgung der Versicherten der AOK BadenWürttemberg mit Systemen zur Behandlung schlafbezogener Atmungsstörungen der Produktgruppe 14 [online]. 2021 [Zugriff: 14.09.2021]. URL:

https://www.aok.de/gp/fileadmin/user_upload/Hilfsmittel/Medizintechnik/Vertraege_Baden-Wuerttemberg/bw_pg14_mustervertrag_cpap.pdf.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
solriamfetol OR JZP-110 OR ADX-N05

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
solriamfetol* OR JZP-110 OR JZP110 OR ADX-N05 OR ADXN05

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
solriamfetol OR JZP-110 OR JZP110 OR JZP 110 OR ADX-N05 OR ADXN05 OR ADX N05

Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen RCT 14-003

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Solriamfetol vs. Placebo

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
14-003	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–75 Jahre) mit OSA ^b und EDS (ESS \geq 10) unter OSA-Primärtherapie ^c	Solriamfetol 37,5 mg (N = 59) Solriamfetol 75 mg (N = 61) Solriamfetol 150 mg (N = 118) Solriamfetol 300 mg (N = 119) ^d Placebo (N = 119) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^e : Solriamfetol 37,5 mg (n = 39) Solriamfetol 75 mg (n = 42) Solriamfetol 150 mg (n = 80) Placebo (n = 80)	Screening: 28 Tage Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung ^f : 2 Wochen	59 Studienzentren in Deutschland, Frankreich, Kanada, Niederlande, USA 05/2015–12/2016	primär: ESS (Veränderung zu Woche 12), 40-Minuten-MWT (Veränderung der mittleren Einschlafzeit zu Woche 12) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung</p> <p>b. Diagnose der OSA nach ICSD-3-Kriterien; durchschnittliche Einschlafzeit < 30 Minuten, dokumentiert durch den Mittelwert der ersten 4 Versuche zum MWT</p> <p>c. mindestens minimaler Einsatz einer OSA-Primärtherapie (d. h. PAP-Therapie, orale Drucktherapie, UPS oder Stimulator der oberen Atemwege in mindestens 1 Nacht / Woche) oder mindestens 1 Versuch \geq 1 OSA-Primärtherapie über 1 Monat mit wenigstens 1 dokumentierten Anpassung zur Optimierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung von OSA-Symptomen</p> <p>d. Die in diesem Arm eingesetzte Dosierung ist nicht zulassungskonform. Der Arm wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten, die gemäß Stratifizierungsfaktor adhärent / compliant zu ihrer OSA-Primärtherapie sind: Nutzung einer PAP-Therapie \geq 4 Stunden / Nacht und \geq 70 % der Nächte (\geq 5 von 7 Tagen/Woche) bei Verwendung eines Hilfsmittels, dem man eine stundengenaue Nutzungszeit entnehmen kann, oder \geq 70 % der Nächte (\geq 5 von 7 Tagen/Woche, patientenberichtet und in Übereinstimmung mit der Ärztin bzw. dem Arzt) bei Verwendung eines Hilfsmittels, dem man keine Nutzungsdauer entnehmen kann oder Nutzung einer UPS \geq 70 % der Nächte (\geq 5 von 7 Tagen/Woche) oder eine erfolgreiche Operation zur Behandlung der OSA.</p> <p>f. 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>EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; ESS: Epworth Sleepiness Scale; ICSD: International Classification of Sleep Disorders; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; MWT: Maintenance-of-Wakefulness-Test; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OSA: obstruktive Schlafapnoe; PAP: positiver Atemwegsdruck; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene</p>						

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Solriamfetol vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
14-003	Solriamfetol, oral, 1-mal täglich morgens, nüchtern bis mindestens 30 Minuten nach Einnahme <ul style="list-style-type: none"> ▪ 37,5 mg/Tag: Woche 1–12 ▪ 75 mg/Tag: Woche 1–12 ▪ 150 mg/Tag: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Tag 1–3: 75 mg/Tag (Anfangsdosis) ▫ Tag 4–Woche 12: 150 mg/Tag (Erhaltungsdosis) 	Placebo, oral, 1-mal täglich morgens, nüchtern bis mindestens 30 Minuten nach Einnahme
keine Dosisanpassungen geplant; bei bestimmten Ereignissen ^a soll die Therapie abgebrochen und die Studienteilnahme beendet werden		
Erforderliche Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ primäre OSA-Therapie^b mit stabiler Nutzung^c innerhalb von 1 Monat vor Studienbeginn und Fortführung der bestehenden OSA-Primärtherapie auf demselben Level während der Studie 		
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ bariatrische Chirurgie oder Magenbypass innerhalb des letzten Jahres vor Studienbeginn ▪ > 600 mg/Tag Koffein innerhalb von 1 Woche vor Studienbeginn und während der Studie ▪ Medikamente zur Behandlung der EDS: z. B. Pseudoephedrin, Methylphenidat, Amphetamine, Modafinil, Armodafinil, Natriumoxybat, Pemolin, Trazodon, Hypnotika, Benzodiazepine, Barbiturate und Opioide; diese mussten innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn ausgewaschen werden, bis zum Erreichen des Ausgangsniveaus der Tagesschläfrigkeit für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn ▪ Monoaminoxidasehemmer innerhalb der letzten 14 Tage oder 5 Halbwertszeiten vor der 1. Dosis und während der Studie ▪ Solriamfetol oder andere Prüfpräparate innerhalb 30 Tage oder 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn 		
a. z. B. Suizid-Risiko, bestimmte Laborwerte über dem Normbereich, QTc-Intervall > 500 ms oder das Auftreten eines SUEs, welches mit der Studienmedikation oder dem Studienablauf in Verbindung gebracht werden kann b. mindestens minimaler Einsatz einer OSA-Primärtherapie (d. h. PAP-Therapie, orale Drucktherapie, intraorales Gerät [UPS] oder Stimulator der oberen Atemwege in mindestens 1 Nacht/Woche) oder mindestens 1 Versuch über einen Monat, 1 oder mehrere primäre OSA-Therapien anzuwenden, mit wenigstens 1 dokumentierten Anpassung, die vorgenommen wurde, um die primäre OSA-Therapie zu optimieren oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung von OSA-Symptomen c. alternativ: fehlende Anwendung einer primären OSA-Therapie nach einer Vorgeschichte des versuchten Einsatzes oder eine Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs zur Behandlung von OSA-Symptomen		
EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; ms: Millisekunde; OSA: obstruktive Schlafapnoe; PAP: positiver Atemwegsdruck; QTc: Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene		

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Walther, Leif Erik	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?