



IQWiG-Berichte – Nr. 1324

# **Schlafpositionstherapie bei obstruktiver Schlafapnoe**

## **Potenzialbewertung**

Auftrag: E20-07  
Version: 1.0  
Stand: 08.06.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Schlafpositionstherapie bei obstruktiver Schlafapnoe

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

28.04.2020

## **Interne Auftragsnummer**

E20-07

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An der Potenzialbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Thomas Jaschinski
- Charlotte Guddat
- Julia Kreis
- Ulrike Lampert
- Vera Weingärtner

**Schlagwörter:** Patientenlagerung, Schlafapnoe – Obstruktive, Potenzialbewertung

**Keywords:** Patient Positioning, Sleep Apnea – Obstructive, Assessment of Potential

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Bewertung der Antragsunterlagen</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1 Fragestellung</b> .....	<b>2</b>
2.1.1 Darlegung des Antragstellers .....	2
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	5
<b>2.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>6</b>
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken .....	7
2.2.1.1 Darlegung des Antragstellers .....	7
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung .....	7
2.2.2 Suche in Studienregistern .....	7
2.2.2.1 Darlegung des Antragstellers .....	7
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung .....	7
2.2.3 Studienselektion .....	7
2.2.3.1 Darlegung des Antragstellers .....	7
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung .....	8
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	8
<b>2.3 Studienliste</b> .....	<b>8</b>
2.3.1 Darlegung des Antragstellers .....	8
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	11
<b>2.4 Bisherige Ergebnisse der Studie</b> .....	<b>17</b>
2.4.1 Darlegung des Antragstellers .....	17
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	20
<b>2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials</b> .....	<b>23</b>
<b>2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien</b> .....	<b>24</b>
2.6.1 Darlegung des Antragstellers .....	24
2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	24

<b>3</b>	<b>Potenzialbewertung .....</b>	<b>28</b>
<b>4</b>	<b>Eckpunkte einer Erprobungsstudie .....</b>	<b>29</b>
<b>4.1</b>	<b>Darlegung des Antragstellers .....</b>	<b>29</b>
<b>4.2</b>	<b>Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie .....</b>	<b>29</b>
<b>5</b>	<b>Erfolgsaussichten einer Erprobung .....</b>	<b>33</b>
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>34</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung.....	13

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
APAP	Auto-titrating positive Airway Pressure (automatischer positiver Atemwegsdruck)
AS	Antragsteller
CPAP	Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical Practice
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FOSQ	Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (Fragebogen zur Erfassung der funktionsspezifischen Lebensqualität)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
LOCF	Last Observation carried forward
MW	Mittelwert
ODI	Oxygen Desaturation Index (Sauerstoffentsättigungsindex)
OSA	obstruktive Schlafapnoe
PAP	Positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck)
POSA	Positional obstructive Sleep Apnea (lageabhängige obstruktive Schlafapnoe)
PP	Per Protocol
QSQ	Quebec Sleep Questionnaire
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SPT	Schlafpositionstrainer
UPS	Unterkieferprotrusionsschiene
Verfo	Verfahrensordnung

## Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode Schlafpositionstherapie bei obstruktiver Schlafapnoe (OSA) gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Der Antrag wurde dem IQWiG am 28.04.2020 übermittelt.

Die Schlafpositionstherapie dient laut Antragsteller der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit leichter und mittelgradiger positionsabhängiger (rückenlagebezogener) OSA.

Für die Bewertung standen insgesamt 10 Studien zur Verfügung. Darunter waren 6 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), 1 prospektive vergleichende Kohortenstudie und 3 nicht vergleichende Studien.

Zur Bewertung der Schlafpositionstherapie wurden primär Ergebnisse aus 4 RCTs herangezogen, in denen Patientinnen und Patienten mit vorwiegend milder oder mittelgradiger, rückenlagebezogener OSA untersucht wurden. Vergleichsinterventionen umfassten die Behandlung mittels positiven Atemwegsdruck über eine Maske (PAP-Therapie), die Behandlung mit einer Unterkieferprotrusionsschiene (UPS-Therapie), die Tennisballtechnik und keine Intervention. Als patientenrelevante Endpunkte wurden Tagesschläfrigkeit, Schlafqualität, kognitive Leistungsfähigkeit, unerwünschte Ereignisse, Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben und gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet.

Auf Basis der eingereichten Unterlagen lässt sich für die Schlafpositionstherapie bei Patientinnen und Patienten mit milder bis mittelgradiger, rückenlagebezogener OSA das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten, insbesondere für solche Patientinnen und Patienten, für die eine PAP- oder UPS-Therapie nicht infrage kommt oder die diese nicht gut tolerieren. Dieses Potenzial ergibt sich aus der Gesamtschau der 4 herangezogenen Studien, die insbesondere auf eine Wirksamkeit der Schlafpositionstherapie im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hindeuten sowie darauf, dass die Methode im Vergleich zu aktuellen Vergleichstherapien weniger Nebenwirkungen haben könnte.

2 laufende Studien zum Vergleich der Schlafpositionstherapie vs. PAP- bzw. UPS-Therapie scheinen grundsätzlich geeignet, in naher Zukunft weitere relevante Ergebnisse zur Bewertung des Nutzens der Methode liefern zu können.

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich.

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode Schlafpositionstherapie bei obstruktiver Schlafapnoe (OSA) gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis des Antrags, der dem IQWiG am 28.04.2020 übermittelt wurde.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die Potenzialbewertung erfolgte unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [1]. Weitere Informationen zur Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### **1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments**

Die Potenzialbewertung gliedert sich in 6 Kapitel. Angelehnt an die Struktur der Antragsunterlagen werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben des Antragstellers (AS) zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Potenzialbewertung dargestellt. In Kapitel 3 wird die Schlussfolgerung hinsichtlich des Vorliegens eines Potenzials dargelegt / gezogen. Im Falle einer Erprobungskonzipierung werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf den Antrag beziehen, ist der betroffene Abschnitt des Antrags (I bis V) angegeben. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis V beziehen sich auf die vorliegende Potenzialbewertung.

## 2 Bewertung der Antragsunterlagen

### 2.1 Fragestellung

#### 2.1.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

#### **Indikation / Anwendungsgebiet**

Der AS benennt als Indikation beziehungsweise Anwendungsgebiet Personen mit „obstruktiver Schlafapnoe“ gemäß „ICD-10-CM: G47.33“ (Abschnitt II.4) und spezifiziert das Anwendungsgebiet auf die Patientengruppe „mit leichter und mittlerer positionalen obstruktiver Schlafapnoe bzw. rückenlagebezogener obstruktiver Schlafapnoe bzw. lagebedingter obstruktiver Schlafapnoe“ (Abschnitt IV.1.1a). Von einer positionsabhängigen (im Folgenden: lageabhängigen) OSA (POSA) spreche man gemäß AS, wenn „ein deutlicher Unterschied der Anzahl der Apnoen in Rückenlage gegenüber anderen Schlafpositionen vorhanden ist ...“ (Abschnitt II.1). Der AS nennt zudem folgende Definition von POSA ohne Quellenangabe (Abschnitt II.4): „Der AHI ist definiert als die mittlere Anzahl von Apnoen und Hypopnoen pro Stunde während des Schlafes. POSA-Patienten sind definiert durch einen AHI größer als 5 und ein AHI in Rückenlage doppelt so hoch oder mehr im Vergleich zu einem AHI in Nicht-Rückenlagenpositionen und mit anderen Beschwerden“. Die Schwere der POSA könne gemäß AS „eindeutig durch einen Standard-Diagnose-Test im Schlaflabor festgestellt werden“, wobei jedoch keine weiteren Ausführungen oder Quellenangaben zur Definition der Schweregrade vorgelegt werden (Abschnitt II.4). Sowohl das eingereichte EC-Zertifikat [2] als auch das eingereichte Zertifikat zur EN ISO 13485:2016 [3] beziehen sich auf die Anwendung des Medizinprodukts bei Personen mit POSA.

Nach Angaben des AS seien „2,92 % der deutschen Bevölkerung“ von einer „milden“ (2,41 %) oder „moderaten“ POSA (0,51 %) betroffen, für die die Schlafpositionstherapie infrage komme (Abschnitt II.5). Gemäß AS würden pro Jahr „0,146 % der Bevölkerung mit der Methode neu behandelt (Marktanteil 5 % x 2,92 % = 0,146 %)“, was laut AS einer „Gesamtanzahl der GKV-Versicherten“ von „106.260 Patienten (= 0,146 % \* 72.781.000) (Stand 31.12.2018)“ entspreche (Abschnitt II.5).

Laut AS seien zwar keine Kontraindikationen bekannt, jedoch verweist er u. a. auf folgende „Einschränkungen in der Patientenpopulation“ gemäß der Warnhinweise aus der Gebrauchsanleitung für das Medizinprodukt [4] (Abschnitt II.4):

- „darf nicht von Patienten verwendet werden, die andere medizinische Hilfsmittel anwenden, die durch leichte Vibrationsimpulse auf der Brust beeinträchtigt werden können“
- „ist nicht zur Behandlung von Patienten geeignet, die aufgrund eines gesundheitlichen Leidens (z. B. aufgrund einer Schulter- oder Rückenoperation oder Arthrose) in Rückenlage schlafen sollen“

- „kann nicht von Patienten angewendet werden, die in aufrechter Position schlafen oder mehr als zwei Kopfkissen zum Schlafen benötigen“
- „Informieren Sie vor der Anwendung [des Medizinprodukts] stets Ihren Arzt, wenn Sie ein anderes elektronisches Medizinprodukt (z. B. Herzschrittmacher) verwenden.“

### **Intervention**

Der AS beschreibt die Intervention als „elektronische, telemetrische Behandlungsmethode für POSA-Patienten“, die „nicht invasiv“ sei (Abschnitt III.1.e). Das Ziel sei, „dass der Patient aufhört, auf seinem Rücken zu schlafen“, da „die Rückenlage die Hauptursache der nächtlichen Episoden bei POSA-Patienten ist (...)“ (Abschnitt III.1.e). Der Methode liegt laut AS ein „Schlafpositionstherapiehilfsmittel“ zugrunde, das er als „kleines, leichtes, batteriebetriebenes Gerät“ beschreibt, das einen „aktiven Schlafpositionssensor“ enthalte, welcher mit einem „ergonomischen Brustband unter der Brust und oberhalb des Bauches getragen wird“ und ständig die Schlafposition der Patientin oder des Patienten überwache (Abschnitt III.1.e). Sobald die Person in Rückenlage liegen bleibe, gebe das Gerät eine sanfte Vibration ab und stimuliere dadurch eine Veränderung der Schlafposition (Abschnitt III.1.e) hin zur Seitenlage (Abschnitt II.1). Gemäß AS werde der Schlaf durch diese Vibrationen nicht weiter gestört und eine Einschlafperiode ermögliche zudem auf Wunsch das Einschlafen auf dem Rücken (Abschnitt II.1). Vibrationsstärke und -muster änderten sich laut AS über die Zeit, „um eine Gewöhnung zu vermeiden“ (Abschnitt III.1.e). Die mittels des Medizinprodukts gesammelten Daten könnten gemäß AS „über eine Bluetooth- und Mobilverbindung“ auf „ein passwortgeschütztes Webportal (...) hochgeladen und eingesehen werden“ sowie „dem behandelten Arzt oder dem Servicepersonal des Herstellers zur Beratung und Behandlungs-/Geräteoptimierung freigegeben werden“ (Abschnitt II.1).

Die Behandlung beginnt gemäß AS mit einem 10-tägigen graduellen Anpassungsprogramm und besteht insgesamt aus 3 Phasen (Abschnitt III.1.e):

- “Phase 1, Schlaf-Ruhezeit: Misst den Schlaf-Prozentsatz des Patienten während des normalen Schlafs. Diese Phase dauert zwei Nächte.
- Phase 2, Anpassung: Das Gerät verringert allmählich die Ruhezeit in der Rückenlage und passt die Schwingungsreize (Stärke und Rhythmus) an, die erforderlich sind, um den Patienten in einer nicht auf dem Rücken liegenden Position zu halten. Diese Phase dauert sieben Nächte.
- Phase 3, Behandlung: Nach der Anpassungsphase tritt der Patient in die Behandlungsphase ein. In dieser Phase wird das Gerät jedes Mal, wenn sich der Patient in die Rückenlage bewegt, eine Vibrationsrückkopplung bereitstellen. Diese erfolgt erst nach dem „Einschlafen“ –Modus, so dass die Patienten auf natürliche Weise auch auf dem Rücken einschlafen können.“

Der AS führt 1 weiteres Produkt für eine „IT-gestützte, telemetrische Lagertherapie“ an, bei dem es sich ebenfalls um ein Vibrationsgerät handele, welches allerdings im Nacken getragen werde

(Abschnitt III.1.f). Der AS schätzt dieses Produkt als „nicht vergleichbar“ ein, da laut eigenen Recherchen „die Anwendung im Nacken tendenziell zu unangenehmen Tragegefühl“ führe, es eine „deutlich andere Ausprägung“ hätte und der Vertrieb laut Webseite „nur in den USA“ stattfände (Abschnitt III.1.f).

Des Weiteren listet der AS weitere „konventionelle“ Hilfsmittel zur Schlafpositionstherapie. Allerdings hätten diese laut AS „keine Langzeitakzeptanz und unterscheiden sich wesentlich von“ der antragsgegenständlichen Methode (Abschnitt III.1.f).

„Informationen zur CE-Kennzeichnung“ lägen dem AS zu keinem der gelisteten Produkte vor (Abschnitt III.1.f).

### **Vergleichsintervention / bisherige Versorgung**

Der AS beschreibt folgende Vergleichsinterventionen als angemessen „laut G-BA“ (Abschnitt IV.1.1b):

- Continuous positive Airway Pressure (CPAP)
- Unterkieferprotrusionsschiene (UPS)
- chirurgische Therapieverfahren
- Gewichtsreduzierung
- weitere Lagetherapie

Darüber hinaus ergänzt er „Auto-titrating positive Airway Pressure (APAP)“ (Abschnitt IV.1.1b) und beschreibt Bezug nehmend auf die S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen [5], dass „die nächtliche Überdruckbeatmung (...), welche im speziellen CPAP ist und durch APAP ergänzt wird“, als „Standardtherapie in Deutschland“ anzusehen sei (Abschnitt IV.1.1b). Mit Verweis auf eine Metaanalyse [6] erläutert der AS, dass die „Überdruckbeatmungsmethoden CPAP und APAP bezüglich ihrer Behandlungseffekte als gleichwertig anzusehen sind“ (Abschnitt IV.1.1b). „An „konventionellen“ Hilfsmitteln zur Lagetherapie“ nennt der AS unter anderem „umgeschnallte Plastik- und Schaumstoffblöcke oder Tennisbälle, Schwimnudeln“ (Abschnitt II.1), „Schlafweste“, „Anti-Schnarchkissen“, „Anti-Schnarch-Gurt“ und „Rückenlage-Verhinderungskissen“ (Abschnitt III.1.f).

### **Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen**

Der AS benennt als zu erwartenden patientenrelevanten Nutzen die durch die Vermeidung der Rückenlage ausgelöste „signifikante[n] Reduktion des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) und damit die „Verbesserung des klinischen Krankheitsbildes“ (Abschnitt II.1). Des Weiteren beschreibt der AS, dass „aufgrund der Wirkweise“ „ein geringeres Nebenwirkungsprofil als bei den Vergleichstherapien CPAP / APAP, Unterkieferprotrusionsschiene (...) oder konventionellen Lagetherapien erwartet“ werde (Abschnitt II.2). Auch sei die Reduktion des AHI „im direkten Vergleich zu den Vergleichsmethode[n] APAP und [UPS] zwar geringer, aber nicht unterlegen. Allerdings erhöhen sich die Werte der Therapietreue über einen längeren

Zeitraum, als auch die Nutzungsdauer pro Nacht bei der Nutzung des SPT. Somit wirkt [die antragsgegenständliche Methode] zwar geringer, aber länger.“ An mehreren Stellen im Antrag äußert sich der AS auch zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) (Abschnitte III.3, III.4.b und IV.1.7).

Der AS schließt daraus, dass die Schlafpositionstherapie „insgesamt (...) eine wirksame und sichere Therapiealternative dar[stellt], insbesondere für PAP-Therapieverweigerer.“ (Abschnitt IV.1.7).

Der AS erwartet zudem „eine Verbesserung bzw. gleichwertige[n] Erfolg“ bei folgenden zusätzlich angeführten „klinischen Endpunkten“ (Abschnitt II.2): Sauerstoffentsättigungsindex (ODI), Rückenlageschlafzeit, Therapietreue / Compliance.

Zusätzlich führt der AS noch Endpunkte an, die „vom G-BA“ „als patientenrelevant“ eingestuft würden (Abschnitt II.2):

- Schlafqualität
- Tagesmüdigkeit, -schläfrigkeit
- kognitive Defizite (z. B. Konzentrationsstörungen)
- psychische Auffälligkeiten (insbesondere affektive Symptome)
- somatische Symptome (z. B. Kopfschmerzen)

### 2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Den Ausführungen des AS zur Indikation, Intervention, Vergleichsintervention und zu den patientenrelevanten Endpunkten wird jeweils weitgehend gefolgt.

Hinsichtlich der **Indikation** werden die Schweregrade der POSA vom AS nicht näher erläutert; gemäß der aktuellen S3-Leitlinie gilt eine OSA ab einem AHI > 15/h und < 30/h grundsätzlich als „mittelgradig“ und ab einem AHI > 30/h als „schwer“ [5]. An einer Stelle wird eine „milde[r] Schlafapnoe“ mit einem AHI ≤ 15/h beschrieben [5].

Laut AS sind keine Kontraindikationen bekannt und er nennt stattdessen Warnhinweise aus der Gebrauchsanleitung des Medizinprodukts [4]. Allerdings sind die vom AS genannten Warnhinweise in der Gebrauchsanleitung mit der Zwischenüberschrift Kontraindikationen versehen.

Hinsichtlich der **Intervention**, die im Folgenden als Schlafpositionstherapie bezeichnet wird, sind unter Berücksichtigung der Angaben des AS folgende Elemente als Kernmerkmale der Methode hervorzuheben:

- Es wird ein Medizinprodukt mit einem aktiven Schlafpositionssensor verwendet, der am Körper angebracht wird.

- Dieser misst während des Schlafs kontinuierlich die Position der Patientin oder des Patienten
- und sendet bei Rückenlage Vibrationsimpulse ab, um eine Änderung der Schlafposition zu bewirken.

Das antragsgegenständliche Medizinprodukt wird mit einem elastischen Band auf Brusthöhe angebracht. Auch zeichnet sich dieses Produkt durch die telemetrische Eigenschaft aus, dass es die schlafbezogenen Daten mittels App oder Online-Portal digital speichern kann und diese zur Therapieüberwachung und -steuerung nutzbar sind.

Abweichend von der Einschätzung des AS, scheint das von ihm zusätzlich genannte Produkt ebenfalls die Kernmerkmale der Methode zu erfüllen, zumal das Gerät laut Internetseite des Herstellers nicht nur im Nacken, sondern explizit auch auf Brusthöhe getragen werden kann [7]. Auch wenn die CE-Zertifizierung dieses Medizinprodukts derzeit unklar ist, ist die Einschätzung des AS, dass dieses Produkt „nicht vergleichbar“ mit der vorliegenden Methode sei, nicht ohne Weiteres nachvollziehbar.

Hinsichtlich den **Vergleichsinterventionen** ist anzumerken, dass die PAP-Therapie gemäß aktueller S3-Leitlinie bei Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger und schwerer OSA eingesetzt werden „soll“ [5]. Für Patientinnen und Patienten mit milder OSA liegt hingegen nur eine deutlich schwächere Empfehlung vor; hier „kann eine CPAP Therapie erwogen werden“, wenn zusätzlich ein Herzkreislaufrisiko und / oder Tagesmüdigkeit vorliegt [5]. Inwiefern also die PAP-Therapie für Personen mit milder POSA tatsächlich eine angemessene Vergleichsintervention zur Schlafpositionstherapie darstellt, hängt von der klinischen Gesamtsituation der einzelnen Patientinnen und Patienten ab.

Der Liste der patientenrelevanten **Endpunkte** durch den AS wird gefolgt. Abweichend zur Klassifizierung des AS wird der Endpunkt „Nebenwirkungen“ im Sinne von SUEs und unerwünschten Ereignissen (UEs) ebenfalls als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. Die anderen vom AS genannten „klinischen Endpunkte“, wie z. B. der AHI oder Compliance, sind nicht als patientenrelevant einzuordnen und werden daher in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt, sofern auf Basis patientenrelevanter Endpunkte das Potenzial bereits ausreichend sicher bewertet werden kann.

## 2.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienselektion (Abschnitte IV.1.2, IV.1.3 und IV.4.1) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

## **2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken**

### **2.2.1.1 Darlegung des Antragstellers**

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine Suche in bibliografischen Datenbanken gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt.

### **2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Der AS hat die Suche in PubMed mit dem Suchblock zu den Vergleichstherapien stark eingeschränkt. Um die Suche in ausreichender Sensitivität umzusetzen, wäre es notwendig gewesen, die Suche nicht auf Vergleichstherapien zu beschränken oder den Suchblock zu den Vergleichstherapien um weitere Suchbegriffe (inklusive von Synonymen) zu erweitern. So bildet der AS beispielsweise die Vergleichstherapien „weitere Lagertherapien“ oder „Unterkieferprotrusionsschiene“ nicht bzw. nicht vollständig ab. Deshalb konnte z. B. die im Antrag beigefügte Publikation Van Maanen 2013 [8] nicht über die Suche in PubMed gefunden werden.

Darüber hinaus verwendet der AS in CENTRAL im Suchblock zur Population Suchphrasen wie z. B. „positional obstructive sleep apnea“, „supine-dependent obstructive sleep apnea“ und „supine dependent obstructive sleep apnea“. Um jedoch die Suche in ausreichender Sensitivität umzusetzen, wäre eine Variation an einzelnen Suchbegriffen bzw. kürzeren Phrasen, wie z. B. „sleep apnea“, angemessen gewesen. Deshalb konnte die im Antrag beigefügte Publikation Laub 2017 [9] nicht über die Suche in CENTRAL gefunden werden.

Aus den oben genannten Gründen konnten nicht alle im Antrag beigefügten Publikationen über die Recherche gefunden werden, dennoch werden sie in Tabelle 4 in Abschnitt IV.1.3, S. 39 ff. bei der Darstellung der Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche und in der Studienliste in Abschnitt IV.1.4, S. 42 ff. als relevant angegeben.

## **2.2.2 Suche in Studienregistern**

### **2.2.2.1 Darlegung des Antragstellers**

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine Suche in Studienregistern gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt.

### **2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Die Suche des AS ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

## **2.2.3 Studienselektion**

### **2.2.3.1 Darlegung des Antragstellers**

Der AS legt das Vorgehen der Studienselektion für die bibliografische Recherche und die Studienregistersuche in Abschnitt IV.4.1 dar.

### **2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Die vom AS vorgenommene Selektion ist nachvollziehbar. Es ist davon auszugehen, dass aus dem Ergebnis von bibliografischer Recherche und Studienregistersuche die relevanten Studien gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien vollständig selektiert wurden. Allerdings hat der AS das Einschlusskriterium E5 „Randomisierte kontrollierte klinische Studie(n) (RCT)“ angegeben, schließt aber auch Studien niedrigerer Evidenzstufen ein. Des Weiteren hat der AS 2 Publikationen (bibliografische Recherche) bzw. 16 Einträge (Studienregistersuche) ausgeschlossen, die laut AS ein anderes als das im Antrag dargestellte Medizinprodukt untersuchen und welches abweichend dazu in der vorliegenden Bewertung als womöglich zur Methode zugehörig erachtet werden kann (vgl. Abschnitt 2.1.2). Da die ausgeschlossenen Studien vom AS nicht referenziert wurden, konnte nicht überprüft werden, ob es sich hierbei um 2 relevante Studien bzw. 16 relevante Studienregistereinträge zur Bewertung der Methode handelt.

### **2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung**

Die Informationsbeschaffung ist aufgrund der oben beschriebenen Mängel nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen bzw. diese haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des AS unvollständig ist.

## **2.3 Studienliste**

### **2.3.1 Darlegung des Antragstellers**

Die Angaben des AS zur Studienliste sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

#### **Studienpool**

Gemäß dem AS liegen insgesamt „11 abgeschlossene publizierte Studienergebnisse und 3 laufende Studien“ vor (Abschnitt IV.1.3), aber er gibt bei der Studie bzw. Publikation „de Ruiter et al. (2017)“ den zusätzlichen Hinweis, dass es sich um die „gleiche Studie wie Benoist et al. (2017), mit 12 Monate-Follow-up“ handelt (Abschnitt IV.1.4).

#### **Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit**

##### ***Abgeschlossene Studien***

Laut AS handelt es sich bei 7 abgeschlossenen Studien (8 Publikationen) um „randomisiert kontrollierte“ Studien (Benoist 2017, Berry 2019, de Ruiter 2017, Dieltjens 2015, Eijsvogel 2015, Heiser 2019, Laub 2017 und van der Star 2012) (Abschnitt IV.1.4). Bei den übrigen 3 abgeschlossenen Studien handelt es sich laut AS um 1 „Nicht randomisierte, offene, Durchführbarkeits-, Cross-over „in home“ Interventionsstudie“ (NCT03333876), 1 „Interventionsstudie“ (van Maanen 2013) und 1 „Prospektive, multizentrische Kohortenstudie“ (van Maanen 2014). Zur Evidenzstufe äußert sich der AS jeweils nicht (Abschnitt IV.1.4). Im Abschnitt IV.1.7 beschreibt der AS jedoch „die Wirksamkeit [der Schlafpositionstherapie] mit elf publizierten Studien gegenüber unterschiedlichen Vergleichstherapien [als] gut untersucht“ und schätzt „somit die Ergebnissicherheit als hoch“ ein (Abschnitt IV.1.7).

Da für die Bewertung des Potenzials primär die Studien Benoist 2017 [10,11], Berry 2019 [12], Eijsvogel 2015 [13] und Laub 2017 [9] herangezogen wurden, wird auf die Wiedergabe der Darlegung des AS zu den weiteren 6 Studien verzichtet. Die Gründe für das Heranziehen und Nichtheranziehen der Studien werden in Abschnitt 2.3.2 erläutert.

Dem AS zufolge handelt es sich bei der Studie **Benoist 2017** um eine „Multicenter, prospektive randomisiert kontrollierte Studie“ (Abschnitt IV.1.4), in der die Schlafpositionstherapie „mit der Unterkieferprotrusionsschiene“ verglichen wurde (Abschnitt III.4.a). Eingeschlossen wurden gemäß AS „behandlungsnaive Patienten mit exklusiver lagebedingter Schlafapnoe“ (Abschnitt IV.1.4). Laut AS beendeten nach 3 bzw. 12 Monaten 81 bzw. 58 Patientinnen und Patienten die Studie (Abschnitt III.4.a). Zur Anzahl der randomisierten Personen zu Studienbeginn äußert sich der AS nicht. Der AS nennt unter anderem den AHI, „die mittlere Therapietreue“, SUEs, gerätebedingte UEs (Abschnitt III.4.a) sowie „Epworth Sleepiness Scale score“, „FOSQ score“ und weitere UEs (Abschnitt IV.1.4) als Endpunkte.

Die Studie **Berry 2019** beschreibt der AS als „Prospektive, randomisiert kontrollierte Cross-over-Studie“ (Abschnitt IV.1.4), in der „mit jeweils sechs Wochen Behandlungslänge“ die Schlafpositionstherapie „gegenüber der nächtlichen automatischen Überdruckatmung (APAP-Therapie)“ verglichen wurde (Abschnitt III.4.a). Eingeschlossen wurden „Behandlungsnaive Patienten mit exklusiver lagebedingter Schlafapnoe“ (Abschnitt IV.1.4). „117 Patienten wurden randomisiert, 58 in die SPT als erstes Gerät und 59 in APAP als erstes Gerät. Nach dem Ende des ersten Teils, verblieben 112 Patienten für den Gerätewechsel für die nächsten 6 Wochen (...), wovon am Ende 110 Patienten die Studie beendeten (SPT 57, APAP 55) (...)“ (Abschnitt III.4.a). Der AS berichtet unter anderem den AHI, „nächtliche Adhärenz“, „durchschnittliche Nutzung (Anzahl Nächte)“, „Gerätepräferenz“ (Abschnitt III.4.a) und „Patienten mit mindestens einem berichteten Unerwünschten Ereignis“ (Abschnitt IV.1.4) als Endpunkte.

Dem AS zufolge handelt es sich bei der Studie **Eijsvogel 2015** um eine „Prospektive, randomisierte Studie“ (Abschnitt IV.1.4), in der die Schlafpositionstherapie mit der „Tennisballtechnik“ verglichen wurde (Abschnitt IV.1.4). Eingeschlossen wurden gemäß AS „Patienten mit positionalem obstruktivem Schlaf-Apnoe-Syndrom“ (Abschnitt IV.1.4). Der AS nennt unter anderem den AHI, die Schlafqualität, „soziale Interaktion“, „effektive Therapietreue“, UEs und SUEs (Abschnitt III.4.a) sowie den „Epworth Sleepiness Scale score“ und den „QSQ total score“ (Abschnitt IV.1.4) als Endpunkte.

Die Studie **Laub 2017** beschreibt der AS als „Offene, prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie“ (Abschnitt IV.1.4), in der die Schlafpositionstherapie „gegen eine unbehandelte Gruppe für 2 Monate verglichen“ wurde. Nach der 1. Phase „erhielten beide Gruppen [die Schlafpositionstherapie] für die folgenden 6 Monate“ (Abschnitt III.4.a). Eingeschlossen wurden „Patienten mit POSAS“ (Abschnitt IV.1.4). Der AS berichtet unter anderem den AHI, „Epworth Sleepiness Scale (ESS)“ sowie verschiedene UEs (Abschnitt IV.1.4) und die „Therapietreue“ (Abschnitt III.4.a) als Endpunkte.

### ***Laufende Studien***

Infolge der Suche in Studienregistern identifizierte der AS „neun verschiedene klinische Studien“ und 6 der 9 Einträge konnte er im Abschnitt IV.1.3 bereits publizierten Studien zuordnen. „Als laufende Studien werden drei Studien eingestuft“ (Abschnitt IV.1.3), die er wie folgt im Abschnitt IV.1.4 beschreibt. Zur Evidenzstufe und Ergebnissicherheit dieser Studien äußert sich der AS nicht.

Bei der Studie **ISRCTN16170657 (2018)** (an anderer Stelle auch „NCT04211350 / ISRCTN16170657 Sleep on your Side (SOS)“ [Abschnitt IV.1.3]) handelt es sich dem AS zufolge um eine „Multizentrische, prospektive, randomisierte Crossover-Studie“ (Abschnitt IV.1.4). Die Population bilden laut AS Patientinnen und Patienten mit „positionsbedingter obstruktiver Schlafapnoe“. Gemäß AS wird die Schlafpositionstherapie mit einer APAP-Therapie verglichen (Abschnitt IV.1.4). Als patientenrelevante Endpunkte listet der AS für diese Studie unter anderem Tagesschläfrigkeit („Daytime Sleepiness“ gemessen mithilfe des ESS-Fragebogens), Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben („Impact of sleepiness on activities of daily living“ gemessen mithilfe des FOSQ) und gesundheitsbezogene Lebensqualität („health related quality of life“, „quality of life“ gemessen mithilfe des EQ-5D bzw. SF-36).

Der AS beschreibt die Studie **ISRCTN56755910 (2018)** als eine „Langfristige, multizentrische Beobachtungsstudie“ (Abschnitt IV.1.4). In dieser Studie werden dem AS zufolge „Erwachsene mit obstruktiver Schlafapnoe“ eingeschlossen und erhalten eine Schlafpositionstherapie. Als patientenrelevante Endpunkte nennt der AS unter anderem Tagesschläfrigkeit („Efficacy of the device, measured using Epworth Sleepiness Scale“), Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben („Quality of Life, measured using Functional Outcomes of Sleep Questionnaire“), gesundheitsbezogene Lebensqualität („quality of life“ gemessen mithilfe des SF-36) und UEs („safety, assessed by recording adverse events [AE] at each 12 month interval“).

Bei der Studie **NTR6920 (2017)** handelt es sich gemäß AS um eine „randomisierte, kontrollierte klinische Cross-over-Studie“ (Abschnitt IV.1.4). Laut AS bilden „Erwachsene mit obstruktiver Schlafapnoe“ die Population. Dem AS zufolge wird die Schlafpositionstherapie mit der UPS-Therapie („Unterkiefer-Rückzug-Apparat“) verglichen (Abschnitt IV.1.4). Als patientenrelevante Endpunkte listet der AS unter anderem Tagesschläfrigkeit („ESS“), Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben („FOSQ-10 questionnaire“), gesundheitsbezogene Lebensqualität („SF-36 questionnaire“) und UEs („adverse events“).

## 2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

### Studienpool

Tabelle 1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die vom AS in Abschnitt IV.1.4 genannten Studien und deren Relevanz für die vorliegende Bewertung. Die fehlenden Angaben zur Evidenzstufe wurden jeweils ergänzt.

Ausschließlich 4 der 10 vom AS vorgelegten abgeschlossenen Studien (11 Publikationen) wurden für die vorliegende Bewertung herangezogen: Benoist 2017 [10,11], Berry 2019 [12], Eijsvogel 2015 [13] und Laub 2017 [9].

Die übrigen 6 Studien werden aus folgenden Gründen nicht herangezogen und auch nicht detaillierter dargestellt:

- In 1 RCT (Heiser 2019) wurden 2 Varianten der Schlafpositionstherapie miteinander verglichen: eine Gruppe erhielt die Schlafpositionstherapie wie üblich mit 3 Phasen (1. diagnostische Phase, 2. Trainingsphase und 3. Behandlungsphase ab Tag 11, vgl. Abschnitt 2.1.1), die andere Gruppe erhielt eine Schlafpositionstherapie ohne die beiden Anpassungsphasen 1 und 2, d. h. ausschließlich die intensive Behandlungsphase 3. Unabhängig von der verwendeten Variante der Schlafpositionstherapie betrug die Beobachtungsdauer jeweils 1 Monat. Somit unterscheiden sich die beiden Gruppen in der Dauer der eigentlichen Behandlungsphase 3 um 10 Tage. Dieser Vergleich kann keine Erkenntnisse zur Bewertung des Potenzials liefern, die über die der anderen 4 RCTs hinausgehen.
- 5 Studien wiesen niedrigere Evidenzstufen auf und konnten demnach keine Erkenntnisse über die vorliegenden RCTs hinaus liefern (Dieltjens 2015, NCT03333876, Van Maanen 2013, Van Maanen 2014, van der Star 2012).
  - Bei der Studie Dieltjens 2015 handelt es sich zwar um eine RCT (im Cross-over-Design), allerdings zum Vergleich einer alleinigen Schlafpositionstherapie vs. einer Kombination aus Schlafpositionstherapie und zusätzlicher UPS-Therapie. Es erfolgte zwar auch eine alleinige Behandlung mit der UPS, allerdings erhielten diese alle Patientinnen und Patienten im Zeitraum vor der Randomisierung. Die vorgelegten Ergebnisse zum grundsätzlich relevanten Vergleich von der Schlafpositionstherapie vs. UPS-Therapie beruhen auf einem (nicht randomisierten) Vorher-nachher-Vergleich; der randomisierte Vergleich einer alleinigen Schlafpositionstherapie vs. einer Kombination aus Schlafpositionstherapie und zusätzlicher UPS-Therapie hingegen kann keine Erkenntnisse zur Bewertung des Potenzials der Schlafpositionstherapie als einer erforderlichen Behandlungsalternative liefern.
  - Des Weiteren wurde der Einstufung des AS der Studie van der Star 2012 als RCT nicht gefolgt, es handelt sich um eine nicht vergleichende Studie, die der Evidenzstufe IV gemäß VerFO zuzuordnen ist.

Für die 3 laufenden Studien liegen bisher keine Ergebnisse vor (ISRCTN16170657 bzw. NCT04211350, ISRCTN56755910, NTR6920), daher werden sie im Folgenden zwar berücksichtigt und dargestellt, sie können aktuell aber keine Erkenntnisse zur Bewertung des Potenzials der Methode liefern. Von den 6 übrigen Einträgen aus den Studienregistern hat der AS 5 richtig zu den Publikationen zugeordnet. Der Studienregistereintrag NCT02114424 gehört zur Studie Laub 2017 und nicht zur Studie van der Star 2012.

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung

Studie (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / nein)	Kommentar
<b>Abgeschlossene Studien</b>		
6 RCTs (Evidenzstufe Ib)		
Benoist 2017 [10,11] NCT02045576 [14]	ja	–
Berry 2019 [12] NCT03061071 [15]	ja	–
Dieltjens 2015 [16] NCT01535521 [17]	nein	Ergebnisse zum Vergleich Schlafpositionstherapie vs. UPS-Therapie beruhen auf einem (nicht randomisierten) Vorher-nachher-Vergleich, Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
Eijsvogel 2015 [13] NTR2732 [18]	ja	–
Heiser 2019 [19]	nein	Studie kann aufgrund der Vergleichsintervention keine Erkenntnisse zur Bewertung des Potenzials der Methode liefern, die über die der anderen 4 RCTs hinausgehen (beide Behandlungsgruppen erhielten jeweils eine Variante der Schlafpositionstherapie)
Laub 2017 [9] NCT02114424 [20]	ja	–
1 prospektive vergleichende Kohortenstudien (Evidenzstufe IIb)		
NCT03333876 [21,22]	nein	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
3 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV)		
Van Maanen 2013 [8]	nein	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
Van Maanen 2014 [23]	nein	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
Van der Star 2012 [24]	nein	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht; zudem entspricht die Studienintervention (Schlafpositionstherapie mit deaktiviertem Vibrationsmodus) nicht der Intervention des Antrags
<b>Laufende Studien</b>		
2 RCTs (Evidenzstufe Ib)		
SOS-Studie (SLEEP ON your SIDE [SOS]) ISRCTN16170657 [25] NCT04211350 [26]	nein	keine Ergebnisse verfügbar
SLEMRA NTR6920 [27]	nein	keine Ergebnisse verfügbar
1 nicht vergleichende Studie (Evidenzstufe IV)		
ORACLE ISRCTN56755910 [28]	nein	keine Ergebnisse verfügbar, Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
RCT: randomisierte kontrollierte Studie, UPS: Unterkieferprotrusionsschiene, VerFO: Verfahrensordnung		

## Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit

### *Abgeschlossene Studien*

Als RCTs sind die Studien Benoist 2017, Berry 2019, Eijsvogel 2015 und Laub 2017 der Evidenzstufe Ib gemäß VerFO des G-BA zuzuordnen [1]. Die Ergebnissicherheit wird jeweils als maximal mäßig eingestuft.

Für die Studie **Benoist 2017** [10,11,14] zum Vergleich der Schlafpositionstherapie vs. UPS-Therapie bei 99 Patientinnen und Patienten mit milder oder mittelgradiger POSA liegen die Publikationen Benoist 2017 [10] und de Ruiter 2017 [11] vor. Während die in der Publikation Benoist 2017 präsentierten Auswertungen auf den Personen basieren, die nach 3 Monaten noch unter Beobachtung waren, basierten die Auswertungen in der Publikation de Ruiter 2017 auf den Personen, die nach 12 Monaten noch unter Beobachtung waren. In Benoist 2017 wird die 1. Auswertung nach 3-monatiger Behandlung und in de Ruiter 2017 die Auswertung nach 3- und 12-monatiger Behandlung gezeigt. Zusätzlich liegen in de Ruiter 2017 Ergebnisse aus einer Auswertung mit Ersetzung fehlender Werte vor.

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit milder oder mittelgradiger POSA. Dazu musste der AHI in Rückenlage mindestens doppelt so hoch sein wie der AHI in anderen Liegepositionen. Allerdings war zusätzlich eine Schlafzeit von 10 % bis 90 % in Rückenlage erforderlich. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem unzureichenden Dentalstatus für eine Anwendung der UPS-Therapie, einer zentralen Schlafapnoe, Nacht- oder Schichtarbeit, einer schweren chronischen Herzerkrankung, einer aktiven psychiatrischen Erkrankung, Krampfanfällen, Medikamenteneinnahme gegen Schlafstörungen und Personen mit Muskel- oder Gelenksproblemen am Kopf, Hals oder Rücken. Weitere wesentliche Ausschlussgründe umfassten eine vorherige Behandlung mit einem SPT („SPT usage“ [11]) oder UPS-Therapie oder eine andere gleichzeitige Therapie wegen OSA, starkes Schnarchen in Seitenlage als hauptsächliche Beschwerde und Personen mit aktuellen nicht respiratorischen Schlafstörungen (wie etwa Schlaflosigkeit, periodische Bewegungsstörungen der Gliedmaßen, Narkolepsie).

Von 177 Patientinnen und Patienten, die auf Eignung zur Studienteilnahme geprüft wurden, wurden 99 Personen entweder zur Schlafpositionstherapie (N = 48) oder UPS-Therapie (N = 51) randomisiert. Nach 3 Monaten waren 45 (94 %) bzw. 36 (71 %) Personen noch unter Beobachtung [10], zum Studienende nach 12 Monaten waren es in beiden Gruppen jeweils 29 (60 % bzw. 57 %) Personen [11].

Aus der Studie sind Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Tagesschläfrigkeit, UEs und Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben verfügbar.

Die Studie **Berry 2019** [12,15] ist eine RCT im Cross-over-Design zum Vergleich der Schlafpositionstherapie vs. APAP-Therapie bei 117 therapienaiven Patientinnen und Patienten,

die an 11 Studienzentren in den USA überwiegend wegen einer mittelgradigen POSA behandelt wurden.

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten entweder mit einem AHI von  $\geq 15$  Ereignisse/h oder mit einem AHI  $> 10$  Ereignisse/h bis  $< 15$  Ereignisse/h und zugleich einem ESS-Score von  $> 10$ . Des Weiteren musste der AHI in Rückenlage mindestens doppelt so hoch sein wie der AHI in anderen Liegepositionen, wobei letzterer entweder  $< 10$  Ereignisse/h oder  $< 5$  Ereignisse/h mit einem totalen AHI  $> 10$  Ereignisse/h bis  $< 15$  Ereignisse/h betrug. Zudem war eine Schlafzeit von jeweils mindestens 30 % in Rückenlage und in anderen Liegepositionen während der diagnostischen Polysomnografie erforderlich. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die wegen OSA bereits eine Therapie erhalten hatten. Weitere wesentliche Ausschlussgründe waren die Einnahme von Medikamenten mit potenziellem Einfluss auf die Schlafqualität bzw. auf die Tagesschläfrigkeit („increase daytime sleepiness“), nächtliche Sauerstoffbehandlung, Beschwerden an Schulter, Hals oder Rücken, die die Schlafpositionen oder die Anwendung der Schlafpositionstherapie oder PAP-Therapie einschränkten.

Von 187 Patientinnen und Patienten, die auf Eignung zur Studienteilnahme geprüft wurden, erfüllten 117 Personen die Einschlusskriterien und wurden entweder zur Schlafpositionstherapie, gefolgt von einer Behandlungsphase mit der APAP-Therapie (N = 58), oder zur APAP-Therapie, gefolgt von einer Behandlungsphase mit der Schlafpositionstherapie (N = 59), randomisiert. Die Behandlungsdauer betrug jeweils 6 Wochen. Von den 117 Personen begannen 112 die jeweilige 2. Behandlung; davon erhielten in der 2. Behandlungsphase 57 Personen die Schlafpositionstherapie und 55 Personen die APAP-Therapie. Nach dem Wechsel auf die 2. Behandlung brach in beiden Gruppen jeweils 1 Person die Studie ab, sodass insgesamt 110 Personen die Studie abschlossen. Es wurden Personen mit allen 3 Schweregraden der POSA, klassifiziert anhand des AHI, eingeschlossen (mild [AHI 5 bis  $< 15$  Ereignisse/h] n = 17, mittelgradig [AHI 15 bis 30 Ereignisse/h] n = 77 und schwer [AHI  $> 30$  Ereignisse/h] n = 16).

Aus der Studie sind Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Tagesschläfrigkeit, UEs, Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben und gesundheitsbezogene Lebensqualität nach jeweils 6-wöchiger Behandlungsdauer verfügbar.

Die niederländische Studie **Eijsvogel 2015** [13,18] berichtet die Ergebnisse einer monozentrischen RCT zum Vergleich der Schlafpositionstherapie vs. Tennisballtechnik bei 55 Patientinnen und Patienten mit einer milden oder mittelgradigen POSA. Als „Tennisballtechnik“ wurde ein Umschnallgurt mit 3 aufblasbaren Luftkissen verwendet, um das Schlafen in Rückenlage zu verhindern. Die Vergleichstherapie ist damit der weiteren Lagetherapie zuzuordnen (vgl. Abschnitt 2.1.1).

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer Überweisung an eine Abteilung für Schlafmedizin. Die Diagnose OSA wurde anhand der Definition der American Academy of Sleep Medicine gestellt. Entweder berichteten die Patientinnen und Patienten von

übermäßiger Tagesschläfrigkeit (unfreiwilliges Einschlafen am Tage „naps during day/evening“) oder  $\geq 2$  der folgenden Symptome trafen zu, die nicht auf einer anderen Erkrankung beruhten: Erwachen mit Würgen oder Keuchen während des Schlafes, wiederholtes Erwachen aus dem Schlaf, erholsamer Schlaf<sup>1</sup>, Tagesmüdigkeit und / oder beeinträchtigte Konzentration, in Kombination mit einem AHI von  $\geq 5$  Ereignisse/h. Für eine POSA musste der AHI in Rückenlage mindestens doppelt so hoch sein wie der AHI in anderen Liegepositionen, der AHI  $< 10$  Ereignisse/h in anderer Liegeposition betragen und 10 % und 90 % der Schlafzeit mussten in Rückenlage erfolgen. Für den Studieneinschluss war es erforderlich, dass die Patientinnen und Patienten jeweils die Kriterien einer OSA und einer POSA sowohl während der Voruntersuchung zu Hause mit einem tragbaren Überwachungsgerät als auch während der Polysomnografie zu Studienbeginn erfüllten. Der maximale AHI war auf 30 Ereignisse/h begrenzt. Wesentliche Ausschlusskriterien umfassten das zentrale Schlaf-Apnoe-Syndrom, nasale Obstruktion, größere anatomische Anomalien des Gesichts oder des Rachens, Nacht- oder Wechselschichtarbeit und schwere chronische Herzinsuffizienz.

Von 106 Patientinnen und Patienten, die auf Eignung zur Studienteilnahme geprüft wurden, wurden 55 Personen entweder zur Schlafpositionstherapie (N = 29) oder zur Tennisballtechnik (N = 26) randomisiert. Nach 1 Monat waren 27 (93 %) bzw. 21 (81 %) Personen noch unter Beobachtung.

Aus der Studie sind Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Tagesschläfrigkeit, Schlafqualität, kognitive Leistungsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität verfügbar.

Die monozentrische Studie **Laub 2017** [9,20] aus Dänemark umfasste 2 Teile: Teil 1 bestand aus einer RCT zum Vergleich der Schlafpositionstherapie vs. keine Intervention nach 2 Monaten bei 101 Patientinnen und Patienten mit einer milden oder mittelgradigen POSA. Teil 2 umfasste eine gemeinsame Untersuchung aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nach einer jeweils 6-monatigen Behandlung mit der Schlafpositionstherapie. Ergebnisse zu Teil 2 zur Gesamtstudienpopulation sind mangels Vergleichsgruppe ungeeignet für die vorliegende Bewertung und werden daher nicht weiter berücksichtigt.

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, wenn der AHI in Rückenlage mindestens doppelt so hoch war wie der AHI in anderen Liegepositionen, der AHI in Rückenlage  $\geq 10$  Ereignisse/h und der AHI in anderer Liegeposition  $< 10$  Ereignisse/h betrug und zusätzlich mussten 10 % bis 90 % der Schlafzeit in Rückenlage erfolgen. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten an mindestens 1 der folgenden Symptome leiden: Tagesmüdigkeit, Schlafstörungen oder Schnarchen. Wesentliche Ausschlusskriterien waren zentrale Schlafapnoe, Nacht- oder Wechselschichtarbeit und schwere chronische Herzinsuffizienz oder schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

---

<sup>1</sup>„refreshing sleep“; es ist zu vermuten, dass stattdessen „nicht erholsamer Schlaf“ gemeint war

Es wurden insgesamt 101 Patientinnen und Patienten entweder zur Schlafpositionstherapie (N = 52) oder zu keiner Behandlung (Beobachten) (N = 49) randomisiert (Teil 1). Nach Abschluss von Teil 1 erfolgte eine gemeinsame Untersuchung aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nach einer jeweils 6-monatigen Behandlung mit der Schlafpositionstherapie (Teil 2). Zum 1. Auswertungszeitpunkt (Ende Teil 1) waren in beiden Gruppen jeweils 37 (71 % bzw. 76 %) Personen verfügbar.

Aus der Studie sind Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Tagesschläfrigkeit und UEs verfügbar.

### ***Laufende Studien***

Die laufende Studie **SOS-Studie** (ISRCTN16170657 [25] / NCT04211350 [26]) ist eine multizentrische RCT im Cross-over-Design zum Vergleich der Schlafpositionstherapie mit der APAP-Therapie mit einer jeweils 3-monatigen Behandlungsphase. Gemäß Studienregister-eintrag [26] wird die Studie an insgesamt 18 Zentren durchgeführt, darunter auch 6 in Deutschland neben weiteren Zentren in Frankreich und UK. Die Studienpopulation soll 150 Patientinnen und Patienten mit POSA umfassen, von denen 95 therapienaiv sind und 55 die PAP-Therapie bisher nur im geringem Ausmaß erhielten („PAP non-complier“, definiert als aktuelle PAP-Anwendung mit < 3 h/Nacht in den letzten 3 Monaten; gleichzeitig ist die Bereitschaft erforderlich, die APAP-Therapie gemäß Studienprotokoll durchzuführen) [25]. Die Rekrutierung ist derzeit unterbrochen („Suspended (Covid-19)“). Das planmäßige Studienende ist abhängig vom Studienregister einmal für Ende Januar 2021 [25] und einmal für Ende August 2021 [26] ausgewiesen.

Die laufende Studie **SLEMRA** (NTR6920 [27]) ist eine monozentrische RCT im Cross-over-Design zum Vergleich der Schlafpositionstherapie mit der UPS-Therapie mit einer jeweils 3-monatigen Behandlungsphase. Die Studie wird in den Niederlanden durchgeführt. Nach den ersten 6 Monaten können die Patientinnen und Patienten die bevorzugte Behandlung für weitere 6 Monate fortsetzen. Die Studienpopulation soll 40 neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit POSA umfassen. Das Studienende („Stop date“) war für Ende Januar 2019 vorgesehen.

## **2.4 Bisherige Ergebnisse der Studie**

### **2.4.1 Darlegung des Antragstellers**

Wie in Abschnitt 2.3.2 dargestellt, sind 6 der 10 vom AS angeführten Studien (11 Publikationen), aus der Studienliste in Abschnitt IV.1.4 des Antrags nicht geeignet, Erkenntnisse zur Bewertung des Potenzials zu liefern, welche über die 4 relevanten RCTs Benoist 2017 [10,11], Berry 2019 [12], Eijsvogel 2015 [13] und Laub 2017 [9] hinausgehen. Im Folgenden wird deshalb nur auf die Ergebnisse dieser 4 Studien eingegangen.

Der AS stellt im einschlägigen Abschnitt IV.1.5 des Antrags Ergebnisse zu den Endpunkten „Sicherheit“, „Patientenpräferenz“, „AHI“, „subjektive Verbesserung der Tagesschläfrigkeit (...)“ und „Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ)“ dar. Ferner berichtet der AS

in den Abschnitten III.4.a und III.4.b weitere Ergebnisse aus den vorgelegten Studien. Des Weiteren macht der AS in Abschnitt III.3 zusätzliche Angaben zu meldepflichtige Vorkommnissen, die in Verbindung mit der vorliegenden Methode stehen. Diese Informationen gehen über die Angaben in den Extraktionstabellen in Abschnitt IV.1.5 hinaus und werden daher im Folgenden ebenfalls mitberücksichtigt.

Für die Potenzialbewertung werden im Folgenden jeweils nur Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berücksichtigt (siehe dazu Abschnitt 2.1.2). Zu patientenrelevanten Endpunkten stellt der AS an verschiedenen Stellen im Antrag eine Vielzahl an Ergebnissen dar. Im Folgenden wird davon nur eine Auswahl der vom AS berichteten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Studien Benoist 2017, Berry 2019, Eijsvogel 2015 und Laub 2017, die für die Potenzialbewertung von unmittelbarer Relevanz sind, sowie Angaben zu meldepflichtige Vorkommnissen und SUEs dargestellt.

### **Meldepflichtige Vorkommnisse und SUEs im Zusammenhang mit dem Medizinprodukt**

Dem AS zufolge „haben keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder Vorkommnisse in Verbindung mit dem [Medizinprodukt] stattgefunden.“ (Abschnitt III.3). Einen Austausch des Gerätes infolge von SUEs gab es laut AS nicht, sondern „lediglich aufgrund von geringfügigen Funktionsstörungen, die keine Schäden verursacht haben“ (Abschnitt III.3). Auch haben laut AS „keine Rückrufe von Seiten des Herstellers“ stattgefunden und „dem Hersteller liegen keine Informationen über eine Zerstörung“ des Medizinprodukts vor (Abschnitt III.3).

Zu SUEs äußert der AS sich darüber hinaus im Abschnitt IV.1.7, wonach SUEs „in keiner der elf Studien berichtet“ worden seien.

### **Tagesschläfrigkeit**

Für die Erhebung der Tagesschläfrigkeit („subjektive Verbesserung der Tagesschläfrigkeit“) haben dem AS zufolge alle 4 RCTs den ESS-Fragebogen verwendet (Abschnitt IV.1.5). „Je höher der ESS-Score ist, desto höher ist die durchschnittliche Schlafneigung im täglichen Leben“ (Abschnitt II.2).

Der AS extrahiert im Abschnitt IV.1.5 Ergebnisse für die Studie **Benoist 2017**. Laut AS zeigt sich gemäß der Publikation Benoist 2017 nach 3 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Schlafpositionstherapie vs. UPS-Therapie (Mittelwert [MW] Standardabweichung [SD]: 8,1 [4,8] vs. 6,0 [4,6];  $p = 0,035$ ). Aus der Publikation de Ruyter 2017 extrahiert der AS ebenfalls Angaben nach 3 Monaten sowie nach 12 Monaten, wobei laut AS keine Ergebnisse aus einem Gruppenvergleich vorliegen („nicht verfügbar“).

Laut AS ergibt sich aus der Studie **Berry 2019** (Cross-over-Design) nach jeweils 6-wöchiger Behandlung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Schlafpositionstherapie vs. der APAP-Therapie (MW [SD]: 8,27 [4,98] vs. 7,37 [3,98];  $p = 0,007$ ) (Abschnitt IV.1.5).

Laut AS zeigt sich anhand der Studie **Eijsvogel 2015** nach 1-monatiger Behandlung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Schlafpositionstherapie und der Tennisball-technik (Veränderung seit Studienbeginn, MW [SD]:  $-0,6$  [2,5] vs.  $-0,0$  [1,6];  $p = 0,393$ ) (Abschnitt IV.1.5).

Aus der Studie **Laub 2017** hat der AS im Abschnitt IV.1.5 zwar Ergebnisse aus einem Vorher-nachher-Vergleich nach 6 Monaten extrahiert, aber Ergebnisse aus einem Gruppenvergleich stellt er nicht dar.

### **Unerwünschte Ereignisse**

Aus der Studie **Benoist 2017** stellt der AS für den Endpunkt UEs („Sicherheit“, Abschnitt IV.1.5) detaillierte Ergebnisse dar. Zu den extrahierten Ergebnissen werden mit Ausnahme eines statistisch signifikanten Unterschieds zwischen den Gruppen jeweils keine Ergebnisse aus einem Gruppenvergleich berichtet („nicht verfügbar“). Aus der Publikation de Ruyter 2017 berichtet der AS hinsichtlich „gerätespezifische[r] unerwünschte[r] Ereignisse“ einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Schlafpositionstherapie und der UPS-Therapie ( $p < 0,001$ ). In der Interventionsgruppe seien dabei 8 von 37 UEs gerätespezifisch gewesen, in der Vergleichsgruppe waren es 44 von 77 UEs (Abschnitt IV.1.5). Des Weiteren extrahiert der AS aus dieser Publikation dazu Ergebnisse hinsichtlich „mindestens 1 gerätebezogenes unerwünschtes Ereignis“ (Abschnitt IV.1.5). In der Interventionsgruppe waren davon 20 (69 %) Patientinnen und Patienten betroffen, in der Kontrollgruppe 28 (96,6 %). Ergebnisse aus einem Gruppenvergleich liegen laut AS nicht vor („nicht verfügbar“) (Abschnitt IV.1.5).

Für den Endpunkt UEs („Sicherheit“) zeigte sich in der Studie **Berry 2019** laut AS hinsichtlich Personen „mit mindestens einem berichteten unerwünschten Ereignis“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Schlafpositionstherapie und der APAP-Therapie ( $p = 0,0002$ ). In der Interventionsgruppe hatten laut AS 5 Personen mindestens 1 Ereignis (4,2 %) und in der Vergleichsgruppe 22 (18,8 %) (Abschnitt IV.1.5).

Der AS hat aus der Studie **Eijsvogel 2015** keine Ergebnisse für diesen Endpunkt extrahiert (Abschnitt IV.1.5).

Dem AS zufolge gaben in der Studie **Laub 2017** in der Interventionsgruppe 3 Personen (5,9 %) an, diese Schlafpositionstherapie „weckt den Patienten und stört den Schlaf“ und 2 Personen (3,9 %) berichteten nach Verwendung der Schlafpositionstherapie „Schmerzen in Rücken und Brustkorb und unangenehmes Gefühl im Körper“ (Abschnitt IV.1.5). In der Kontrollgruppe ohne Behandlung kamen gemäß AS jeweils keine entsprechenden Fälle vor (Abschnitt IV.1.5).

### **Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben**

Für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben („Functional Outcomes of Sleep Questionnaire“), gemessen mithilfe des FOSQ, zeigte sich laut Angaben des AS zur Studie **Benoist 2017** nach 3 Monaten im Gesamtscore kein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (MW [SD]: 15,3 [4,2] vs. 15,2 [3,7];  $p = 0,814$ ). Aus der Publikation de Ruiter 2017 extrahiert der AS ebenfalls Ergebnisse nach 3 Monaten sowie nach 12 Monaten, wobei laut AS keine Ergebnisse aus einem Gruppenvergleich vorliegen („nicht verfügbar“) (Abschnitt IV.1.5). „Ein kleiner Wert [stellt] eine geringe Funktionalität und damit eine große Beeinträchtigung der Lebensqualität [dar]“ (Abschnitt II.2).

Anhand der Studie **Berry 2019** zeigte sich für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben („Functional Outcomes of Sleep Questionnaire“) gemessen mithilfe des FOSQ laut Angaben des AS, im Gesamtscore nach Behandlung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (MW [SD]: 17,32 [2,18] vs. 17,62 [1,87];  $p = 0,058$ ). In den beiden Subskalen „allgemeine Leistungsfähigkeit“ (MW [SD]: 3,50 [0,55] vs. 3,61 [0,43];  $p = 0,006$ ) und „Vigilanz“ (MW [SD]: 3,32 [0,59] vs. 3,45 [0,56];  $p = 0,003$ ) berichtet der AS jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Schlafpositionstherapie und der APAP-Therapie (Abschnitt IV.1.5).

Der AS hat aus den Studien **Eijsvogel 2015** und **Laub 2017** keine Ergebnisse für diesen Endpunkt extrahiert (Abschnitt IV.1.5).

#### 2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

##### Meldepflichtige Vorkommnisse im Zusammenhang mit dem Medizinprodukt und SUEs

Die Angaben des AS zu meldepflichtigen Vorkommnissen konnten nicht überprüft werden.

Die Aussage, dass in den Studienpublikationen keine SUEs berichtet wurden sind, ist korrekt. Explizite Äußerungen finden sich nur 1 Studie [21,22] dazu, die übrigen 9 Studien enthalten keine Angaben zu SUEs. Der Endpunkt SUEs wird bei der Ergebnisdarstellung im Folgenden nicht erneut aufgegriffen.

##### Tagesschläfrigkeit

Die vom AS extrahierten Ergebnisse aus der Studie **Benoist 2017** zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit finden sich in den Publikationen [10,11] wieder. Nicht extrahiert hat der AS die in der Publikation de Ruiter 2017 dargestellten Ergebnisse einer als Intention-to-treat(ITT)-Analyse bezeichneten Auswertung, in die scheinbar alle randomisierten Personen, für die eine ESS-Erhebung zu Studienbeginn vorlag (88 % in beiden Behandlungsarmen), eingingen; fehlende Werte wurden mittels LOCF (Last Observation carried forward) ersetzt. Aus dieser zu bevorzugenden Auswertung ergab sich zu beiden Auswertungszeitpunkten nach 3 Monaten (Median [1. Quartil; 3. Quartil], Schlafpositionstherapie vs. UPS-Therapie: 7,0 [5,0; 10,0] vs. 7,0 [3,0; 12,0]) und 12 Monaten (Median [1. Quartil; 3. Quartil], Schlafpositionstherapie vs. UPS-Therapie: 6,0 [3,8; 10,0] vs. 8,0 [3,0; 12,5]) jeweils ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (jeweils  $p > 0,05$ ). In die vom AS extrahierten Per-Protocol(PP)-Analysen gingen im Vergleich deutlich weniger Personen ein, nämlich nur die Personen, für die zur jeweiligen Auswertung eine Erhebung vorlag (Abschnitt 2.3.2). So war

der in der Publikation Benoist 2017 berichtete Unterschied zwischen den Gruppen zum Auswertungszeitpunkt nach 3 Monaten zwar statistisch signifikant, allerdings gingen in diese Auswertung auch nur 83 % und 57 % der in beide Behandlungsarme randomisierten Personen ein.

Für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit gemessen mithilfe des ESS-Fragebogens hat der AS die Ergebnisse aus der Studie **Berry 2019** korrekt extrahiert. Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten der Schlafpositionstherapie im Vergleich zur APAP-Therapie. Der Autorengruppe [12] zufolge sei die beobachtete Mittelwertdifferenz  $\leq 1$  (bei einer Skala von 0 bis 24) jedoch als klein und von fraglicher klinischer Relevanz zu deuten. Dieser Einschätzung der Autorengruppe wird gefolgt.

Die vom AS extrahierten Ergebnisse zur Studie **Eijsvogel 2015** zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit gemessen mithilfe des ESS-Fragebogens finden sich in der Publikation wieder. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Schlafpositionstherapie und der Tennisballtechnik. Zur Tagesschläfrigkeit liegen in der Publikation zusätzliche Ergebnisse zur Veränderung der Tagesmüdigkeit (von Studienbeginn zu Studienende), gemessen mithilfe einer visuellen Analogskala (von -50 bis +50), vor. Nach 1-monatiger Behandlungsdauer zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Schlafpositionstherapie und der Tennisballtechnik (MW [SD], Schlafpositionstherapie vs. Tennisballtechnik: 10,3 [21,0] vs. 9,0 [25,1];  $p = 0,847$ ).

Der AS hat die Ergebnisse des Gruppenvergleichs aus der RCT in der Studie **Laub 2017** nicht extrahiert. Die Analyse aller randomisierten Personen mit LOCF-Ersetzung fehlender Werte zum Auswertungszeitpunkt nach 2 Monaten zeigt für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Schlafpositionstherapie und der Kontrollgruppe ohne Intervention (MW [SD], Schlafpositionstherapie vs. Kontrollgruppe ohne Intervention: 9,1 [4,0] vs. 10,8 [4,1];  $p = 0,075$ ).

### Schlafqualität

Eine Ergebnisdarstellung zum Endpunkt Schlafqualität aus der Studie **Eijsvogel 2015** fehlt im Antrag. In der Publikation liegen Ergebnisse zur Veränderung der nächtlichen Unruhe und Bewegungen (von Studienbeginn zu Studienende), gemessen mithilfe einer visuellen Analogskala (von -50 bis +50) vor. Nach 1-monatiger Behandlungsdauer zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Schlafpositionstherapie und der Tennisballtechnik (MW [SD], Schlafpositionstherapie vs. Tennisballtechnik: 12,3 [22,3] vs. 5,1 [20,8];  $p = 0,273$ ).

### Kognitive Leistungsfähigkeit

Eine Ergebnisdarstellung zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit aus der Studie **Eijsvogel 2015** fehlt im Antrag. In der Publikation liegen Ergebnisse zur Veränderung Wachsamkeit am Tag (von Studienbeginn zu Studienende), gemessen mithilfe einer visuellen Analogskala (von -50 bis +50), vor. Nach 1-monatiger Behandlungsdauer zeigt sich kein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Schlafpositionstherapie und der Tennisballtechnik (MW [SD], Schlafpositionstherapie vs. Tennisballtechnik: 12,1 [21,1] vs. 8,6 [24,1];  $p = 0,599$ ).

### **Unerwünschte Ereignisse**

Zur Studie **Benoist 2017** finden sich auch in den Publikationen keine patientenbasierten Angaben zur Gesamtrate UEs (Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 UE). Bei den vom AS aus der Publikation Benoist 2017 übernommenen Angaben handelt es sich um den jeweiligen Anteil gerätespezifischer UEs an allen UEs basierend auf den Personen, die sich nach 3 Monaten noch unter Beobachtung befanden. Bei den aus der Publikation de Ruyter 2017 stammenden Angaben handelt es sich dagegen um den Anteil von Personen mit mindestens 1 gerätespezifischen UE basierend auf den Personen, die sich nach 12 Monaten noch unter Beobachtung befanden. Eine eigene Berechnung erfolgt lediglich für die personenbezogene Auswertung; es zeigt sich hierbei ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Schlafpositionstherapie im Vergleich zur UPS-Therapie ( $p = 0,006$ , eigene Berechnung; CSZ-Test [29]). Neben den vom AS dargestellten Ergebnissen finden sich in der Publikation de Ruyter 2017 auch Angaben zum Abbruch wegen UEs. Insgesamt brachen 10 von 48 bzw. 7 von 51 Personen die Behandlung wegen UEs ab, sodass sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Schlafpositionstherapie und der UPS-Therapie zeigt ( $p = 0,529$ , eigene Berechnung; CSZ-Test [29]).

Bei den durch den AS extrahierten Daten aus der Studie **Berry 2019** hinsichtlich Personen „mit mindestens einem berichteten unerwünschten Ereignis“ fehlt der Zusatz gemäß Publikation, dass es sich um gerätespezifische UEs handelt. Auch die vom AS dargestellten Ergebnisse aus einem Gruppenvergleich für die **gerätespezifischen UEs** sind der Publikation Berry 2019 nicht zu entnehmen, sodass die Korrektheit der Angaben nicht zu validieren ist. Eine exakte, eigene Berechnung ist aufgrund der unbekanntenen Abhängigkeitsstruktur, die sich aus dem Cross-over-Design ergibt, nicht möglich. Jedoch zeigt sich auch unter der extremsten Annahme (wenn nämlich keine Person, die unter der Schlafpositionstherapie ein UE erfahren hat, eines unter der APAP-Therapie hatte), ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Schlafpositionstherapie im Vergleich zur APAP-Therapie ( $p < 0,001$ , eigene Berechnung; CSZ-Test [29]). Es liegen in der Publikation keine Angaben zu Schweregraden der aufgetretenen UEs vor.

Die Studie **Eijsvogel 2015** enthält keine Ergebnisse zum Endpunkt UEs.

Die Angaben des AS zu den 5 UEs aus der Studie **Laub 2017** finden sich in der Publikation wieder. Hierbei handelt es sich um Angaben zum Abbruch wegen UEs in der Interventionsgruppe.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Eine Ergebnisdarstellung zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus den Studien **Berry 2019** und **Eijsvogel 2015** fehlt im Antrag.

In der Studie **Berry 2019** wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe des SF-36-Fragebogens erhoben. Nach jeweils 6-wöchiger Behandlung zeigte sich in keiner der 8 Domänen, insbesondere auch nicht in den beiden Summenscores, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Schlafpositionstherapie und der APAP-Therapie (MW [SD]: SF-36 körperlicher Summenscore 51,10 [7,44] vs. 51,46 [7,13];  $p = 0,406$ ; SF-36 psychischer Summenscore 51,52 [8,96] vs. 52,40 [6,97];  $p = 0,180$ ). In der Studie **Eijsvogel 2015** wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe des Quebec Sleep Questionnaire [QSQ] gemessen (ein höherer QSQ-Wert entspricht einer Verbesserung). Nach 1-monatiger Behandlung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Schlafpositionstherapie im Vergleich zur Tennisballtechnik (Veränderung seit Studienbeginn, MW [SD]: 0,7 [0,6] vs. 0,3 [0,6];  $p = 0,033$ ).

### **Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben**

Die vom AS extrahierten Ergebnisse aus der Studie **Benoist 2017** zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben, gemessen mithilfe des FOSQ, finden sich in den Publikationen [10,11] wieder. Nicht extrahiert hat der AS die in der Publikation de Ruitter 2017 dargestellten Ergebnisse einer als Intention-to-treat (ITT)-Analyse bezeichneten Auswertung, in die scheinbar alle randomisierten Personen, für die eine FOSQ-Erhebung zu Studienbeginn vorlag (Schlafpositionstherapie: 69 %, UPS-Therapie: 78 %), eingingen; fehlende Werte wurden LOCF ersetzt. Aus dieser zu bevorzugenden Auswertung ergab sich zu beiden Auswertungszeitpunkten nach 3 Monaten (Median [1. Quartil; 3. Quartil], Schlafpositionstherapie vs. UPS-Therapie: 19,3 [16,9; 19,8] vs. 18,3 [16,2; 19,5]) und 12 Monaten (Median [1. Quartil; 3. Quartil], Schlafpositionstherapie vs. UPS-Therapie: 19,3 [17,2; 19,7] vs. 18,3 [16,3; 19,6]) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Schlafpositionstherapie und der UPS-Therapie (jeweils  $p > 0,05$ ).

Für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben hat der AS die Ergebnisse aus der Studie **Berry 2019** korrekt extrahiert. Zwar liegen in den beiden Subskalen „allgemeine Leistungsfähigkeit“ und „Vigilanz“ jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Schlafpositionstherapie im Vergleich zur APAP-Therapie vor, allerdings zeigt sich im Gesamtscore nach Behandlung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Schlafpositionstherapie und der APAP-Therapie.

Die Studien **Eijsvogel 2015** und **Laub 2017** enthalten keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt.

## **2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials**

Der AS stellt in Abschnitt IV.1.6 keine weiteren aussagekräftigen Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials dar.

## **2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien**

### **2.6.1 Darlegung des Antragstellers**

Laut AS zeigen die abgeschlossenen Studien „die Wirksamkeit und Sicherheit“ der Methode und er schätzt die „Ergebnissicherheit als hoch“ ein (Abschnitt IV.1.7). „Die Reduktion des AHI ist im direkten Vergleich zu den Vergleichsmethode[n] APAP und [UPS] zwar geringer, aber nicht unterlegen. Allerdings erhöhen sich die Werte der Therapietreue über einen längeren Zeitraum, als auch die Nutzungsdauer pro Nacht bei der Nutzung des SPT. Somit wirkt [die Schlafpositionstherapie] zwar geringer, aber länger“ (Abschnitt IV.1.7). Hinsichtlich UEs berichtet der AS, dass es „in einzelnen Fällen aufgrund der ungewohnten Seitenlage des Schlafens zu Beginn zu Schulter- bzw. Nackenschmerzen kommt“ (Abschnitt IV.1.7). Dem AS zufolge „haben keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder Vorkommisse in Verbindung mit [der Schlafpositionstherapie] stattgefunden“ (Abschnitt III.3). Der AS sieht „ein sehr geringeres Risiko bei der Nutzung [der Schlafpositionstherapie]. Bei insgesamt mindestens gleicher bzw. nicht unterlegener Effektivität und geringerem Nebenwirkungsprofil ergibt sich eine positive Risiko-Nutzenbewertung“ (Abschnitt III.4.b). Zusammenfassend sieht der AS in der Methode „eine wirksame und sichere Therapiealternative (...), insbesondere für PAP-Therapieverweigerer ...“ (Abschnitt IV.1.7).

### **2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Zur Bewertung der Methode lagen Ergebnisse aus insgesamt 10 Studien, darunter 6 RCTs (Benoist 2017 samt zugehöriger Publikation de Ruiter 2017, Berry 2019, Dieltjens 2015, Eijsvogel 2015, Heiser 2019, Laub 2017), vor. Dabei sind nur die Ergebnisse der 4 RCTs Benoist 2017, Berry 2019, Eijsvogel 2015 und Laub 2017 geeignet, das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für die Schlafpositionstherapie bei leichter bis mittelgradiger POSA festzustellen (siehe dazu unter a). Die beiden RCTs Dieltjens 2015 und Heiser 2019 können keine Erkenntnisse zur Bewertung des Potenzial liefern (siehe dazu unter b), die über die 4 RCTs (siehe dazu unter a) hinausgehen; gleiches gilt auch für andere vom AS benannte Studien (NCT03333876, Van Maanen 2013, Van Maanen 2014, Van der Star 2012), die nicht geeignet sind, Aussagen zum Potenzial über die unter a) genannten Studien hinaus zu treffen (siehe dazu unter c).

#### **a) Bewertung der herangezogenen RCTs**

Die RCT Benoist 2017 zum Vergleich der Schlafpositionstherapie vs. einer UPS-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit rückenlagebezogener OSA (Schweregrad mild oder mittelgradig) zeigt nach 12-monatiger Behandlungsdauer für den Endpunkt UEs einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Schlafpositionstherapie. Für die übrigen patientenrelevanten Endpunkte Tagesschläfrigkeit und Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Die RCT Berry 2019 zum Vergleich der Schlafpositionstherapie vs. einer APAP-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit rückenlagebezogener OSA (Schweregrad mild bis schwer, dabei überwiegend mittelgradig) zeigt nach jeweils 6-wöchiger Behandlungsdauer im Cross-over-Design für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Schlafpositionstherapie. Zugleich ergibt sich für den Endpunkt UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Schlafpositionstherapie im Vergleich zur APAP-Therapie. Für die übrigen patientenrelevanten Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Die RCT Eijsvogel 2015 zum Vergleich der Schlafpositionstherapie vs. einer Tennisballtechnik bei Patientinnen und Patienten mit rückenlagebezogener OSA (Schweregrad mild oder mittelgradig) zeigt nach 1-monatiger Behandlungsdauer für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Schlafpositionstherapie. Für alle übrigen patientenrelevanten Endpunkte (Tagesschläfrigkeit, Schlafqualität und kognitive Leistungsfähigkeit) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Die RCT Laub 2017 zum Vergleich der Schlafpositionstherapie vs. keiner Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit rückenlagebezogener OSA (Schweregrad überwiegend mittelgradig) zeigt nach 2-monatiger Beobachtungsdauer für den patientenrelevanten Endpunkt Tagesschläfrigkeit keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Wegen UEs brachen 5 der 52 Patientinnen und Patienten die Schlafpositionstherapie ab.

Zum Endpunkt SUEs liegen jeweils keine Daten aus den RCTs vor.

#### **b) Nicht herangezogene RCTs**

Bei der Studie Dieltjens 2015 handelt es sich um eine RCT (im Cross-over-Design), allerdings zum Vergleich einer alleinigen Schlafpositionstherapie vs. einer Kombination aus Schlafpositionstherapie und zusätzlicher UPS-Therapie. Es erfolgte zwar auch eine alleinige Behandlung mit der UPS, allerdings erhielten diese alle Patientinnen und Patienten im Zeitraum vor der Randomisierung. Die vorgelegten Ergebnisse zum grundsätzlich relevanten Vergleich von der Schlafpositionstherapie vs. UPS-Therapie beruhen auf einem (nicht randomisierten) Vorher-nachher-Vergleich; der randomisierte Vergleich einer alleinigen Schlafpositionstherapie vs. einer Kombination aus Schlafpositionstherapie und zusätzlicher UPS-Therapie hingegen kann keine Erkenntnisse zur Bewertung des Potenzials der Schlafpositionstherapie als einer erforderlichen Behandlungsalternative liefern.

In der Studie Heiser 2019 wurden 2 Varianten der Schlafpositionstherapie miteinander verglichen: eine Gruppe erhielt die Schlafpositionstherapie wie üblich 3 Phasen (1. diagnostische Phase, 2. Trainingsphase und 3. Behandlungsphase ab Tag 11), die andere Gruppe erhielt eine Schlafpositionstherapie ohne die beiden Anpassungsphasen 1 und 2, d. h. ausschließlich die

intensive Behandlungsphase 3. Unabhängig von der verwendeten Variante der Schlafpositionstherapie betrug die Beobachtungsdauer jeweils 1 Monat. Somit unterscheiden sich die beiden Gruppen in der Dauer der eigentlichen Behandlungsphase 3 um 10 Tage. Dieser Vergleich kann keine Erkenntnisse zur Bewertung des Potenzials liefern, die über die der anderen 4 RCTs hinausgehen.

### **c) Weitere vom AS genannte Studien**

Die 4 weiteren eingereichten Studien sind nicht geeignet, Aussagen zum Potenzial über die unter a) genannten Studien hinaus zu treffen, da sie entweder eine geringere Ergebnissicherheit (NCT03333876, Van Maanen 2013, Van Maanen 2014) aufweisen bzw. zusätzlich die Studienintervention (Van der Star 2012) nicht der Intervention des Antrags entspricht.

### **Zusammenfassung**

Im Vergleich zur PAP-Therapie zeigte sich hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Schlafpositionstherapie, allerdings ist dieser als klein einzuordnen. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten gesundheitsbezogene Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben waren statistisch nicht signifikant, deuten aber numerisch in dieselbe Richtung. Hingegen ergibt sich im Hinblick auf UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Schlafpositionstherapie im Vergleich zur PAP-Therapie.

Auch im Vergleich zur UPS-Therapie traten unter der Schlafpositionstherapie statistisch signifikant weniger UEs auf. Bezüglich der Tagesschläfrigkeit zeigte sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, aber ebenso wie auch für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben deuteten die numerischen Unterschiede zugunsten der Schlafpositionstherapie.

Im Vergleich zur Tennisballtechnik zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Schlafpositionstherapie bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der eine Wirksamkeit der Methode nahelegt. Die Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten zu diesem Vergleich (Tagesschläfrigkeit, Schlafqualität und kognitive Leistungsfähigkeit) sowie zum Vergleich der Schlafpositionstherapie gegenüber keiner Intervention (Endpunkt: Tagesschläfrigkeit) zeigten zwar jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Schlafpositionstherapie, jedoch waren die numerischen Unterschiede jeweils zugunsten der Schlafpositionstherapie ausgeprägt und stehen deswegen nicht im Widerspruch hierzu. Ergebnisse zu UEs waren unzureichend verfügbar, um Schlüsse zu Vor- oder Nachteilen der Schlafpositionstherapie zu ziehen.

Insgesamt ist die Schlafpositionstherapie damit aufgrund der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden, dass sie eine Wirksamkeit aufweist und sie darüber hinaus sowohl im Vergleich zur PAP-Therapie als auch im Vergleich zur UPS-Therapie den Vorteil bietet, dass sie weniger Nebenwirkungen mit sich bringt, auch wenn dieser Vorteil mit – im Vergleich zur PAP-Therapie – gewissen Einbußen im Hinblick auf die Tagesschläfrigkeit

einhergeht. In der Gesamtschau der 4 herangezogenen Studien ergibt sich demnach, dass die Schlafpositionstherapie bei Patientinnen und Patienten mit milder bis mittelgradiger, rückenlagebezogener OSA das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist, insbesondere für solche Patientinnen und Patienten, für die eine PAP- oder UPS-Therapie nicht infrage kommt oder die diese nicht gut tolerieren.

Ein (höherer) Nutzen der Methode kann auf Basis der vorliegenden Daten aus verschiedenen Gründen nicht abgeleitet werden: Zum einen ist die Vollständigkeit des Studienpools nicht sichergestellt. Zum anderen wären für eine Gesamtabwägung von Nutzen und Schaden der Schlafpositionstherapie im Vergleich zur PAP-Therapie Daten zur Tagesschläfrigkeit erforderlich, die neben einer ausreichend hohen Ergebnissicherheit auch eine hohe statistische Präzision aufweisen, sodass eine Nichtunterlegenheit gezeigt werden kann.

### 3 Potenzialbewertung

Der vorliegende Antrag bezieht sich auf eine Potenzialbewertung nach § 137e SGB V für die Methode Schlafpositionstherapie bei OSA.

Zur Bewertung der Schlafpositionstherapie wurden primär Ergebnisse aus 4 RCTs herangezogen, in denen Patientinnen und Patienten mit vorwiegend milder oder mittelgradiger, rückenlagebezogener OSA untersucht wurden. Vergleichsinterventionen umfassten die PAP-Therapie, UPS-Therapie, Tennisballtechnik und keine Intervention. Als patientenrelevante Endpunkte wurden Tagesschläfrigkeit, Schlafqualität, kognitive Leistungsfähigkeit, UEs, Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben und gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet.

Auf Basis der eingereichten Unterlagen lässt sich für die Schlafpositionstherapie bei Patientinnen und Patienten mit milder bis mittelgradiger, rückenlagebezogener OSA das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten, insbesondere für solche Patientinnen und Patienten, für die eine PAP- oder UPS-Therapie nicht infrage kommt oder die diese nicht gut tolerieren. Dieses Potenzial ergibt sich aus der Gesamtschau der 4 herangezogenen Studien, die insbesondere auf eine Wirksamkeit der Schlafpositionstherapie im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hindeuten sowie darauf, dass die Methode im Vergleich zu aktuellen Vergleichstherapien weniger Nebenwirkungen haben könnte.

2 laufende Studien zum Vergleich der Schlafpositionstherapie vs. PAP- bzw. UPS-Therapie scheinen grundsätzlich geeignet, in naher Zukunft weitere relevante Ergebnisse zur Bewertung des Nutzens der Methode liefern zu können.

## **4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie**

### **4.1 Darlegung des Antragstellers**

Der AS hat zu den Eckpunkten einer Erprobungsstudie keine Angaben gemacht.

### **4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie**

Da sich für die beantragte Methode ein Potenzial ergibt, werden im Folgenden Eckpunkte einer denkbaren Erprobungsstudie skizziert.

#### **Studientyp**

Es sollte eine randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt werden. Für die Studie wird ein Cross-over-Design vorgeschlagen. Einerseits könnte bei einem Cross-over-Design die Teilnahmebereitschaft der Studienpopulation erhöht werden, weil alle Patientinnen und Patienten so beide Therapien erhalten. Andererseits wird so die benötigte Fallzahl reduziert im Vergleich zu einem Parallelgruppendesign. Im Hinblick auf die Fallzahl könnte zudem ein repliziertes Cross-over-Design mit 4 Perioden erwogen werden (siehe dazu Abschnitt Studienplanung).

#### **Zielpopulation**

In die Studie sollten erwachsene Patientinnen und Patienten mit milder bis mittelgradiger POSA eingeschlossen werden. Bei der konkreten Studienplanung sollte jedoch überprüft werden, inwieweit für die PAP-Therapie im Rahmen einer Studie eine ausreichende Indikationsstellung für Patientinnen und Patienten mit milder POSA vorliegt. Die aktuelle S3-Leitlinie [5] empfiehlt die PAP als Therapie der Wahl bei mittelgradiger und schwerer POSA, hingegen liegt für eine milde POSA derzeit nur eine Kann-Empfehlung vor. Die Schlafpositionstherapie hingegen ist laut AS geeignet bei leichter bis mittelgradiger POSA.

Auszuschließen sind Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen für die Prüf- oder Vergleichsintervention.

#### **Prüfintervention**

Die Schlafpositionstherapie stellt die Prüfintervention dar.

#### **Angemessene Vergleichsintervention(en)**

Eine PAP-Therapie stellt die angemessene Vergleichsintervention dar. Hierbei kann gemäß ärztlichem Ermessen gleichermaßen eine APAP oder eine CPAP zum Einsatz kommen.

#### **Reihenfolge von Behandlungen im Cross-over-Design**

Während in einer RCT im „klassischen“ Cross-over-Design mit 2 Perioden alle Patientinnen und Patienten 2 Behandlungen in randomisierter Reihenfolge in je 1 Periode durchlaufen, erhalten sie im replizierten Design mit 4 Perioden beide Behandlungen jeweils 2-mal. Dabei kann die Reihenfolge, in der die Behandlungen in den Perioden 3 und 4 verabreicht werden, beispielsweise der jeweiligen Reihenfolge in Perioden 1 und 2 entsprechen, muss dies aber nicht.

## Studienplanung

Das **Studienziel** ist es nachzuweisen, dass bei Patientinnen und Patienten mit leichter oder mittelgradiger bzw. mit ausschließlich mittelgradiger POSA die Schlafpositionstherapie im Vergleich zur PAP-Therapie hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit nicht unterlegen ist.

Als primärer Endpunkt wird die Tagesschläfrigkeit, gemessen mittels eines validierten Instruments (z. B. ESS), vorgeschlagen.

Die Behandlungsdauer je Periode sollte einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen umfassen.

Als sekundäre Endpunkte werden insbesondere vorgeschlagen:

- 1) Endpunkte zur Morbidität (z. B. Schlafqualität [z. B. Schwere der Schlafstörung im Sinne eines nicht erholsamen Schlafs], kognitive Leistungsfähigkeit, psychische sowie somatische Symptome)
- 2) UEs nach standardisierter Schweregradeinteilung sowie Therapieabbrüche aufgrund von UEs
- 3) Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (mittels eines validierten Instruments zu messen, z. B. FOSQ)
- 4) die gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu messen)

Die Erfassung der jeweils individuellen Therapiepräferenz sollte ebenfalls erwogen werden.

Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte (bspw. Schlafmittelgebrauch) sollten dokumentiert werden.

Die folgenden Ausführungen zur **Fallzahlschätzung** sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahlen zu verstehen.

- Die Studie sollte multizentrisch durchgeführt werden.
- Zur Beantwortung der Fragestellung wird eine Mindestnachbeobachtungs- bzw. Behandlungszeit von jeweils 8 Wochen je Behandlungsperiode vorgeschlagen. Bei einem replizierten Cross-over-Design würde die patientenindividuelle Studiendauer also insgesamt etwa 8 Monate betragen.

Eine exakte Fallzahlkalkulation muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen. Im Folgenden werden zur Orientierung Überlegungen zu einer näherungsweise Fallzahlschätzung vorgestellt.

- Zur Schätzung der Fallzahl ist die Nichtunterlegenheitsfragestellung zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit maßgeblich und hierbei insbesondere die Wahl der

Nichtunterlegenheitsgrenze. Aufgrund der thematischen Nähe kann zur Wahl der Nichtunterlegenheitsgrenze eine aktuelle Nutzenbewertung dienen, bei der u. a. für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit die Nichtunterlegenheit einer UPS-Therapie im Vergleich zur PAP-Therapie bei OSA untersucht wurde [30]. Die darin für standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges'  $g$ ) festgelegte Nichtunterlegenheitsgrenze betrug 0,25.

- Unter Berücksichtigung der oben genannten Nichtunterlegenheitsgrenze und den Ergebnissen aus der Studie Berry 2019 (zum selben Vergleich) ergibt sich als grobe Approximation für ein einfaches Cross-over-Design eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1000 Patientinnen und Patienten). Durch ein repliziertes Cross-over-Design mit 4 Perioden könnte diese Fallzahl reduziert werden auf eine Größenordnung von etwa 500 Patientinnen und Patienten. Aus den im Folgenden gelisteten Überlegungen scheint es jedoch plausibel, dass insgesamt eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie ( $< 500$  Patientinnen und Patienten) ausreichen könnte, um die Nichtunterlegenheitsfragestellung ausreichend sicher beantworten zu können.
- Die Fallzahl könnte deutlich verringert werden, wenn für einen zukünftigen Nutznachweis die Ergebnisse der bisher bekannten Studien und der Erprobungsstudie metaanalytisch zusammengefasst werden können. Sofern nach erfolgreichem Abschluss der noch laufenden SOS-Studie (NCT04211350) mit geplant 150 Personen und der bereits abgeschlossene Studie Berry 2019 mit 110 Personen Ergebnisse von insgesamt etwa 260 Personen zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit (ESS) vorliegen, könnte die Erprobungsstudie mit etwa 375 Personen deutlich kleiner ausfallen.
- Auch sollte bei der konkreten Fallzahlplanung geprüft werden, ob die in der Studie Berry 2019 gezeigte Effektgröße (MD) und Streuung (SD) zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit (ESS) für die Erprobungsstudie noch geringer ausfallen könnten; denn in der Studie Berry 2019 waren Personen mit allen 3 POSA-Schweregraden (mild bis schwer) vertreten, sodass dieses Patientenkollektiv als vergleichsweise heterogener einzustufen ist, als das der hier skizzierten Erprobungsstudie.
- Es könnte daher bei der konkreten Studienplanung ein adaptives Design erwogen werden, mittels dem die Fallzahl im Laufe der Studie sukzessive angepasst werden oder die Studie ggf. früher als geplant beendet werden kann.

Insgesamt ergibt sich, dass eine Erprobungsstudie im Falle eines replizierten Cross-over-Designs und Fallzahl einer mittleren Studiengröße je nach Anzahl der teilnehmenden Studienzentren nach etwa 2 Jahren aussagekräftige Ergebnisse erbringen könnte.

Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

### **Studienkosten**

Im Folgenden wird beispielhaft das Szenario skizziert, bei dem eine metaanalytische Zusammenfassung der bisherigen Studien Berry 2019, der SOS-Studie sowie der Erprobungsstudie

möglich wäre und die geschätzte Fallzahl der Erprobungsstudie somit in der Größenordnung einer mittleren Studie läge.

Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier ca. 375 Patientinnen und Patienten) und normalem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von etwa 2,1 Millionen € berechnen.

Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

## 5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich.

Anhand der laufenden SOS-Studie (NCT04211350 [26]) ist erkennbar, dass eine RCT zum hier vorgeschlagenen Vergleich der Schlafpositionstherapie mit einer PAP-Therapie in Deutschland realisierbar ist – so sind neben Zentren aus Frankreich und UK auch 6 deutsche Zentren an der Studie beteiligt [26]. Ebenso wie für die skizzierte Erprobungsstudie ist für die SOS-Studie ein Cross-over-Design angedacht. Die geplante Fallzahl der SOS-Studie liegt jedoch mit nur 150 Personen unter der für die Erprobungsstudie geschätzten Fallzahl. Das ergibt sich durch den anderen gewählten primären Endpunkt (AHI). Da der AHI als nicht validierter Surrogatendpunkt für eine mögliche zukünftige Nutzenbewertung ungeeignet ist, wird am oben skizzierten Vorschlag einer Erprobungsstudie sowie der dafür geschätzten Fallzahl festgehalten.

Des Weiteren ist im Hinblick auf die erforderliche Fallzahl der skizzierten Erprobungsstudie anzumerken, dass das replizierte Cross-over-Design (4 Perioden) einerseits dem einfachen Cross-over-Design (2 Perioden) vorgezogen werden könnte, um eine machbare Studiengröße zu erlangen; andererseits birgt dieses Design jedoch ein höheres Risiko für Studienabbrüche im Verlauf; denn ab dem Zeitpunkt, zu dem die Patientinnen und Patienten beide Therapien erhalten haben, ist es wahrscheinlich, dass sich Präferenzen für die eine oder andere Behandlung gebildet haben.

Die Verfügbarkeit von Patientinnen und Patienten, die die Einschlusskriterien für die Erprobungsstudie in Deutschland erfüllen können, wird ebenso wie auch vom AS dargestellt (siehe Abschnitt II.5 im Antrag und Abschnitt 2.1.1 der vorliegenden Bewertung) als ausreichend zur Realisierung der geschätzten Fallzahl eingeschätzt.

## 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. TÜV Süd Product Service. EC certificate: full quality assurance system; directive 93/42/EEC on medical devices (MDD), annex II excluding (4) (devices in class IIa, IIb, or III); no. G1 015581 0604 rev. 00 for Respiroics Inc. [unveröffentlicht]. 2019.
3. TÜV Süd Product Service. Certificate: EN ISO 13485:2016 medical devices; quality management systems; requirements for regulatory purposes (ISO13485:2016); no. Q5 015581 0603 rev. 00 for Respiroics Inc [unveröffentlicht]. 2019.
4. Koninklijke Philips. NightBalance Schlafpositionstherapie: Gebrauchsanleitung [unveröffentlicht]. 2019.
5. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen: Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“ [online]. 08.2017 [Zugriff: 29.04.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/063-0011\\_S3\\_SBAS\\_2017-08\\_2.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-0011_S3_SBAS_2017-08_2.pdf).
6. Ip S, D'Ambrosio C, Patel K, Obadan N, Kitsios GD, Chung M et al. Auto-titrating versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review with meta-analyses. *Syst Rev* 2012; 1: 20.
7. Advanced Brain Monitoring. Night Shift Sleep Positioner [online]. [Zugriff: 29.04.2020]. URL: <https://www.advancedbrainmonitoring.com/products/night-shift-sleep-positioner>.
8. Van Maanen JP, Meester KA, Dun LN, Koutsourelakis I, Witte BI, Laman DM et al. The sleep position trainer: a new treatment for positional obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath* 2013; 17(2): 771-779.
9. Laub RR, Tonnesen P, Jennum PJ. A Sleep Position Trainer for positional sleep apnea: a randomized, controlled trial. *J Sleep Res* 2017; 26(5): 641-650.
10. Benoist L, De Ruiter M, De Lange J, De Vries N. A randomized, controlled trial of positional therapy versus oral appliance therapy for position-dependent sleep apnea. *Sleep Med* 2017; 34: 109-117.
11. De Ruiter MHT, Benoist LBL, De Vries N, De Lange J. Durability of treatment effects of the Sleep Position Trainer versus oral appliance therapy in positional OSA: 12-month follow-up of a randomized controlled trial. *Sleep Breath* 2018; 22(2): 441-450.
12. Berry RB, Uhles ML, Abaluck BK, Winslow DH, Schweitzer PK, Gaskins RA Jr et al. NightBalance sleep position treatment device versus auto-adjusting positive airway pressure for treatment of positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2019; 15(7): 947-956.
13. Eijsvogel MM, Ubbink R, Dekker J, Oppersma E, De Jongh FH, Van der Palen J et al. Sleep position trainer versus tennis ball technique in positional obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med* 2015; 11(2): 139-147.

14. Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). RCT: oral appliance therapy and sleep position trainer in patients with position dependant obstructive sleep apnea (POSA); study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.07.2016 [Zugriff: 29.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02045576>.
15. NightBalance. The POSAtive Study: study for the treatment of positional obstructive sleep apnea; study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.08.2018 [Zugriff: 29.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03061071>.
16. Dieltjens M, Vroegop AV, Verbruggen AE, Wouters K, Willemsen M, De Backer WA et al. A promising concept of combination therapy for positional obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2015; 19(2): 637-644.
17. Ethisch Comité UZ Antwerpen. Sleep positional trainer for positional sleep apnea after mandibular advancement device (MAD) therapy (SupPos): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.06.2013 [Zugriff: 29.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01535521>.
18. Medisch Spectrum Twente. Positional therapy in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome: a randomized controlled trial (POST) [online]. In: Netherlands Trial Register. 03.02.2011 [Zugriff: 29.04.2020]. URL: <https://www.trialregister.nl/trial/2604>.
19. Heiser C, Strassen U, Knopf A, Leuchten Y, Hofauer B. Schlafpositionstrainer zur Behandlung der rückenlagebezogenen obstruktiven Schlafapnoe: Vergleich von 2 verschiedenen Trainingsmodalitäten. *HNO* 2019; 67(9): 663-669.
20. Glostrup University Hospital Copenhagen. Night Balance for Positional Obstructive Sleep Apnea Syndrome (POSAS) (POSAS): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.04.2014 [Zugriff: 29.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02114424>.
21. Philips Respironics. In home assessment of three anti-snoring devices, a cross over study: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.02.2019 [Zugriff: 29.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03333876>.
22. Philips Respironics. In home assessment of three anti-snoring devices, a cross over study: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.02.2019 [Zugriff: 29.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03333876>.
23. Van Maanen JP, De Vries N. Long-term effectiveness and compliance of positional therapy with the sleep position trainer in the treatment of positional obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2014; 37(7): 1209-1215.
24. Van der Star A, Mekking S, Van Riet M. Research paper: technical validation of the Sleep Position Trainer [online]. 01.10.2012 [Zugriff: 29.04.2020]. URL: [http://www.nightbalance.com/wp-content/uploads/NightBalance\\_The\\_Technical\\_Validation\\_of\\_the\\_Sleep\\_Position\\_Trainer.pdf](http://www.nightbalance.com/wp-content/uploads/NightBalance_The_Technical_Validation_of_the_Sleep_Position_Trainer.pdf).

25. Philips. Comparison of the NightBalance Lunoa to positive airway pressure (PAP) for the treatment of positional obstructive sleep apnea (POSA) [online]. In: ISRCTN Registry. 13.02.2020 [Zugriff: 29.04.2020]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN16170657>.
26. Philips Clinical & Medical Affairs Global. SLEEP ON Your SIDE (SOS) study (SOS): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.04.2020 [Zugriff: 29.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04211350>.
27. Amphia Ziekenhuis. Sleep position trainer versus MRA: a randomized controlled cross-over clinical trial (SLEMRA) [online]. In: Netherlands Trial Register. 27.12.2017 [Zugriff: 29.04.2020]. URL: <https://www.trialregister.nl/trial/6742>.
28. Philips. Long-term safety and efficacy of positional therapy [online]. In: ISRCTN Registry. 02.07.2019 [Zugriff: 29.04.2020]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN56755910>.
29. Martin Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen: Abschlussbericht; Auftrag N18-03; Version 2.0 [online]. 07.05.2020 [Zugriff: 13.05.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 881). URL: [https://www.iqwig.de/download/N18-03\\_Unterkieferprotrusionsschiene-bei-obstruktiver-Schlafapnoe\\_Abschlussbericht\\_V2-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/N18-03_Unterkieferprotrusionsschiene-bei-obstruktiver-Schlafapnoe_Abschlussbericht_V2-0.pdf).