



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Solriamfetol

Vom 5. November 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	11
4. Verfahrensablauf	11
5. Beschluss.....	13
6. Anhang.....	18
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	18
B. Bewertungsverfahren.....	22
1. Bewertungsgrundlagen.....	22
2. Bewertungsentscheidung	22
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
2.2 Nutzenbewertung	22
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	22
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22
2.2.4 Therapiekosten.....	22
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	23
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	24
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	27
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	28
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	28
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	29
5.1 Stellungnahme der Jazz Pharmaceuticals	29
5.2 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	103

5.3	Stellungnahme des vfa	117
5.4	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V.	122
5.5	Stellungnahme von Priv.-Doz. Dr. med. Ulf Kallweit	133
D.	Anlagen	145
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	145
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	153

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Solriamfetol ist der 15. Mai 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 15. Mai 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. August 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Solriamfetol nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Solriamfetol (Sunosi®) gemäß Fachinformation

Sunosi wird angewendet zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Modafinil oder Pitolisant

b) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Natriumoxybat oder Pitolisant

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im Anwendungsgebiet Narkolepsie sind die Wirkstoffe Pitolisant, Modafinil, Natriumoxybat (nur Narkolepsie mit Kataplexie), Methylphenidat und Clomipramin (nur bei Schlaflähmung, Kataplexie, hypnagogen Halluzinationen bei Narkolepsie) zugelassen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist bei Tagesschläfrigkeit aufgrund von Narkolepsie nicht angezeigt.

zu 3. Für den Wirkstoff Pitolisant liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 19.01.2017 vor. Es wurde ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Auf Basis der aggregierten Evidenz wird den Wirkstoffen Modafinil, Natriumoxybat und Pitolisant eine vergleichbar gute Wirksamkeit zur Reduktion der Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie zugesprochen; auf die Kataplexien hingegen lässt sich eine Wirkung nur für Natriumoxybat und Pitolisant ableiten. Für die Indikation Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie existieren derzeit keine Leitlinien. Unter Berücksichtigung der internationalen Klassifikation für Schlafstörungen (ICSD-3), der vorliegenden Evidenz sowie des jeweiligen Zulassungsstatus wird in der Gesamtschau eine Unterteilung in zwei Patientengruppen als sachgerecht angesehen und folglich für Erwachsene mit Narkolepsie ohne Kataplexie (Patientengruppe a) Modafinil oder Pitolisant sowie für Erwachsene mit Narkolepsie und Kataplexie (Patientengruppe b) Natriumoxybat oder Pitolisant als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Solriamfetol wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ist der Zusatznutzen für Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung für Patientengruppe a (Erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie):

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Modafinil

Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich (Patientengruppe a: Solriamfetol vs. Modafinil über den Brückenkomparator Placebo) auf Basis von RCTs mit Solriamfetol sowie Modafinil vor. Die vorgelegten RCTs mit Solriamfetol sowie Modafinil, wie auch die auf diesen Studien basierenden indirekten Vergleiche sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.

So waren die in den RCTs erlaubten Vor- und Begleitmedikation zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit und/oder zur Behandlung der Kataplexien zum Teil unterschiedlich eingeschränkt. Auch erfolgte darüber hinaus keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol und Modafinil in Abhängigkeit vom Ansprechen. Des Weiteren wiesen die für die indirekten Vergleiche vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigten RCTs im Vergleichsarm eine Studiendauer von 8 Wochen auf und sind folglich zu kurz, um Aussagen zum Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Unabhängig von den zuvor genannten Aspekten sind die vom pharmazeutischen Unternehmer für Patientengruppe a herangezogenen Studien für einen indirekten Vergleich auch nicht ähnlich genug (u.a. unterschiedliche Vor- und Begleitbehandlung der in die Studien eingeschlossenen Patienten).

Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Pitolisant

Zusätzlich hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die von Patientengruppe a und b umfasste Gesamtpopulation erwachsener Patienten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie auch eine weitere, gemeinsame Fragestellung gegenüber der alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapie Pitolisant bedient. Auch der hierfür vorgelegte indirekte Vergleich der Solriamfetol-Studie 14-002 und der Pitolisant-Studien HARMONY I und HARMONY Ibis über den Brückenkomparator Placebo ist analog der Begründung zum indirekten Vergleich *Solriamfetol vs. Modafinil* nicht geeignet (zu kurze Studiendauer; keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol bzw. Pitolisant; formal fehlende Auftrennung in die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgegebenen Patientengruppen a und b). Darüber hinaus sind die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien in Hinblick auf die zu untersuchende Patientengruppe für einen indirekten Vergleich auch nicht hinreichend ähnlich.

Fazit Patientengruppe a:

Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie keine relevanten Daten vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten indirekten Vergleiche insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Solriamfetol ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie nicht belegt.

Begründung für Patientengruppe b (Erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie):

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Natriumoxybat

Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer analog zur Patientengruppe a einen indirekten Vergleich (Patientengruppe b: Solriamfetol vs. Natriumoxybat über den Brückenkomparator Placebo) auf Basis von RCTs mit Solriamfetol sowie Natriumoxybat vor. Die vorgelegten RCTs mit Solriamfetol sowie Natriumoxybat, wie

auch die auf diesen Studien basierenden indirekten Vergleiche sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.

So waren die in den RCTs erlaubten Vor- und Begleitmedikation zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit und /oder zur Behandlung der Kataplexien zum Teil unterschiedlich eingeschränkt. Darüber hinaus erfolgte keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol und Natriumoxybat in Abhängigkeit vom Ansprechen. Des Weiteren wiesen die für die indirekten Vergleiche vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigten RCTs im Vergleichsarm eine Studiendauer von 8 Wochen auf und sind folglich zu kurz, um Aussagen zum Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Unabhängig von den zuvor genannten Aspekten sind die vom pharmazeutischen Unternehmer für Patientengruppe b herangezogenen Studien für einen indirekten Vergleich auch nicht ähnlich genug (u.a. unterschiedliche Vor- und Begleitbehandlung der in die Studien eingeschlossenen Patienten).

Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Pitolisant

Wie bereits unter der Patientengruppe a beschrieben, hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die von Patientengruppe a und b umfasste Gesamtpopulation erwachsener Patienten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie auch eine weitere, gemeinsame Fragestellung gegenüber der alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapie Pitolisant bedient. Wie bereits für Patientengruppe a begründet wurde, ist auch dieser vorgelegte indirekte Vergleich der Solriamfetol-Studie 14-002 und der Pitolisant-Studien HARMONY I und HARMONY Ibis über den Brückenkomparator Placebo nicht für die Nutzenbewertung geeignet (zu kurze Studiendauer; keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol bzw. Pitolisant; formal fehlende Auftrennung in die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgegebenen Patientengruppen a und b). Darüber hinaus sind die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien in Hinblick auf die zu untersuchende Patientengruppe für einen indirekten Vergleich auch nicht hinreichend ähnlich.

Fazit Patientengruppe b:

Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie keine relevanten Daten vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten indirekten Vergleiche insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Solriamfetol ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Sunosi® mit dem Wirkstoff Solriamfetol. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie).“

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie
- b) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie

Patientengruppe a

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Modafinil oder Pitolisant bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine direkt-vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind aufgrund methodischer Limitationen nicht geeignet die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie der Zusatznutzen für Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Natriumoxybat oder Pitolisant bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine direkt-vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind aufgrund methodischer Limitationen nicht geeignet die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie der Zusatznutzen für Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Die Zahlen basieren auf Prävalenz- und Inzidenzdaten von diagnostizierten Patienten. Die Berechnung der Anzahl ist in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet. So ist für die Untergrenze für die Patientengruppe a (Narkolepsie ohne Kataplexie) aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer zu hoch veranschlagten Anteilswerte für Patienten ohne Kataplexie von einer Überschätzung auszugehen, während die Untergrenze für die Patientengruppe b (Narkolepsie mit Kataplexie) insgesamt als plausibel angesehen wird. Für beide Patientengruppen wird für die Obergrenze der Spanne jeweils von einer Unterschätzung ausgegangen, die sich insbesondere mit der fehlenden Berücksichtigung von Hinweisen auf eine höhere Prävalenz begründet.

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers stellen die im Dossier zu Pitolisant angegebene und als in der Größenordnung plausibel bewertete Spanne (14 920 bis 29 840 Erwachsene mit Narkolepsie) nicht infrage. Eine Aufteilung dieser Spanne ist mittels der Anteilswerte 18,1 % (Patientengruppe a) und 81,9 % (Patientengruppe b) möglich; Es ist jedoch zu beachten, dass diese Anteilswerte mit Unsicherheiten behaftet sind, da deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unklar ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Sunosi®

(Wirkstoff: Solriamfetol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. August 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sunosi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Solriamfetol soll durch in der Therapie von Patienten mit Narkolepsie erfahrene Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2020).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Solriamfetol	Kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie				
Modafinil	Kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Pitolisant	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
b) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie				
Natriumoxybat	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Pitolisant	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Solriamfetol	75 mg – 150 mg	75 mg – 150 mg	1 x 75 mg – 1 x 150 mg	365	365 x 75 mg – 365 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie					
Modafinil	200 mg – 400 mg	200 mg – 400 mg	1 x 200 mg – 2 x 200 mg	365	365 x 200 mg – 730 x 200 mg
Pitolisant	4,5 mg – 36 mg	4,5 mg – 36 mg	1 x 4,5 mg – 2 x 18 mg	365	365 x 4,5 mg – 730 x 18 mg
b) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie					
Natriumoxybat	2,25 g – 4,5 g	4,5 g – 9 g	2 x 2,25 g – 2 x 4,5 g	365	730 x 2,25 g – 730 x 4,5 g
Pitolisant	4,5 mg – 36 mg	4,5 mg – 36 mg	1 x 4,5 mg – 2 x 18 mg	365	365 x 4,5 mg – 730 x 18 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Solriamfetol 75 mg	28 FTA	545,64	1,77 €	30,38	513,49 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Solriamfetol 150 mg	28 FTA	866,57	1,77 €	48,61	816,19 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Modafinil 200 mg	100 TAB	388,93 €	1,77 €	22,58 €	450,28 €
Pitolisant 4,5 mg	30 FTA	392,82 €	1,77 €	0,00 €	391,05 €
Pitolisant 18 mg	90 FTA	1156,94 €	1,77 €	0,00 €	1.155,17 €
Natriumoxybat 500 mg/ml	180 LSE	405,13 €	1,77 €	19,20 €	384,16 €

FTA = Filmtabletten, LSE = Lösung zum Einnehmen

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Mai 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 15. Mai 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Solriamfetol beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. Mai 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung

des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Solriamfetol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. August 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. August 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. September 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 21. September 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Oktober 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der G-BA hat am 5. November 2020 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. September 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. September 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	29. September 2020 13. Oktober 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. November 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Solriamfetol (Narkolepsie mit und ohne Kataplexie)**

Vom 5. November 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 5. November 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 10. November 2020 (BAnz AT 10.12.2020 B5), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Solriamfetol wie folgt ergänzt:**

Solriamfetol

Beschluss vom: 5. November 2020
In Kraft getreten am: 5. November 2020
BAnz AT 18.01.2021 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Januar 2020):

Sunosi wird angewendet zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Modafinil oder Pitolisant

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Natriumoxybat oder Pitolisant

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

a) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-47) sofern nicht anders indiziert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n.b.: nicht bewertbar</p>		

b) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n.b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie
ca. 3.900 – 4.700 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie
ca. 12.300 – 14.800 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Sunosi® (Wirkstoff: Solriamfetol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. August 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sunosi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Solriamfetol soll durch in der Therapie von Patienten mit Narkolepsie erfahrene Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Solriamfetol	6.693,71 € - 10.639,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Modafinil	1.643,52 € - 3.287,04 €
Pitolisant	4.757,78 € - 9.369,71 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Oktober 2020)

b) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Solriamfetol	6.693,71 € - 10.639,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Natriumoxybat	7.010,92 € - 14.021,84 €
Pitolisant	4.757,78 € - 9.369,71 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Oktober 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. November 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 5. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Solriamfetol
(Narkolepsie mit und ohne Kataplexie)**

Vom 5. November 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 5. November 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), der zuletzt durch die Bekanntmachung vom 10. November 2020 (BAnz AT 10.12.2020 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Solriamfetol wie folgt ergänzt:

Solriamfetol

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Januar 2020):

Sunosi wird angewendet zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Modafinil oder Pitolisant

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Natriumoxybat oder Pitolisant

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

a) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-47) sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

b) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie

ca. 3 900 bis 4 700 Patienten

b) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie

ca. 12 300 bis 14 800 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Sunosi® (Wirkstoff: Solriamfetol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. August 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sunosi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Solriamfetol soll durch in der Therapie von Patienten mit Narkolepsie erfahrene Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Solriamfetol	6 693,71 € – 10 639,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Modafinil	1 643,52 € – 3 287,04 €
Pitolisant	4 757,78 € – 9 369,71 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2020)



b) Erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Solriamfetol	6 693,71 € – 10 639,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Natriumoxybat	7 010,92 € – 14 021,84 €
Pitolisant	4 757,78 € – 9 369,71 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. November 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 5. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Mai 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Solriamfetol eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. August 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Solriamfetol (Narkolepsie) - Gemeinsamer Bundesausschuss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Solriamfetol (Narkolepsie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Solriamfetol
- **Handelsname:** Sunosi®
- **Therapeutisches Gebiet:** Narkolepsie (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Jazz Pharmaceuticals

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.08.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.09.2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

⚠ **Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19**

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-05-15-D-548)

Modul 1

(PDF 546.56 kB)

Modul 2

(PDF 497.89 kB)

Modul 3A

(PDF 1.51 MB)

Modul 3B

(PDF 1.79 MB)

Modul 4A

(PDF 6.99 MB)

Modul 4B

(PDF 5.66 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1.42 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/553/>

17.08.2020 - Seite 1 von 3

Sunosi wird angewendet zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für:

a1) Erwachsene Patienten mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie (ohne Kataplexie) einhergeht:

Modafinil oder Pitolisant

a2) Erwachsene Patienten mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie (mit Kataplexie) einhergeht:

Natriumoxybat oder Pitolisant

Stand der Information: Mai 2019

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.08.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 425.47 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.09.2020
 - Mündliche Anhörung: 21.09.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 14.09.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.09.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Solriamfetol - 2020-05-15-D-548*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 21.09.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.09.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 21.09.2020 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Solriamfetol**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Jazz Pharmaceuticals	07.09.2020
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	25.08.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.09.2020
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	07.09.2020
Priv.-Doz. Dr. med. Ulf Kallweit, Universität Witten/ Herdecke	07.09.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Jazz Pharmaceuticals						
Löchle, Hr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Yildiz, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Koch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schnorpfeil, Hr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Morys, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Knierim, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.						
Schwiegk, Fr.	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Wilken, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Jazz Pharmaceuticals

Datum	07.09.2020
Stellungnahme zu	Solriamfetol / Sunosi®
Stellungnahme von	Jazz Pharmaceuticals

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Die Nutzenbewertung zu Solriamfetol kommt zu dem Ergebnis, dass die Daten nicht geeignet erscheinen, um einen Zusatznutzen von Solriamfetol abzuleiten. Eine Diskussion der Studienergebnisse und der indirekten Vergleiche für die vom G-BA bestimmten Teilpopulationen findet nicht statt. Jazz Pharmaceuticals ist der Ansicht, dass die Daten sehr wohl für eine frühe Nutzenbewertung geeignet sind, und die IQWiG Bewertung den Eigenschaften von Solriamfetol in der Behandlung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages von Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie nicht gerecht wird. Insbesondere zeigen die Analysen, die in dem Dossier zu den Patientenpopulationen A und B dargestellt wurden, dass mit Solriamfetol - unabhängig von der Dosierung – klinisch relevante und gegenüber Placebo signifikante Verbesserungen bei der Tagesschläfrigkeit, der Schlaflatenz und dem Gesundheitszustand zu beobachten sind, die über einen langen Zeitraum anhalten. Der indirekte Vergleich gegenüber Modafinil in der Population A (Narkolepsie ohne Kataplexie) zeigt bei den relevanten Morbiditätsendpunkten und Sicherheitsendpunkten eine Gleichwertigkeit. In der Population B (Narkolepsie mit Kataplexie) zeigt der indirekte Vergleich gegenüber Natriumoxybat ebenfalls eine Gleichwertigkeit bei den relevanten Endpunkten zur Wirksamkeit und Sicherheit.</p> <p>Jazz Pharmaceuticals sieht insbesondere die Studiendauer von 12 Wochen als ausreichend an, um die symptomatische Behandlung der Tagesschläfrigkeit von Patienten mit Narkolepsie nachzuweisen (Studie 14-002). Dies vor allem auch vor dem Hintergrund, dass mit der</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Langzeitstudie 14-005 1-Jahresdaten gezeigt werden, die belegen, dass die Effekte der 3-Monatsstudie 14-002 sich im Verlauf eines Jahres bestätigen. Die Langzeitstudie zeigt darüber hinaus in einer 2-wöchigen, Placebo-kontrollierten Entzugsphase, dass die Wirksamkeit von Solriamfetol nach Absetzen unmittelbar nachlässt und anschließend wieder auf das vorherige Niveau ansteigt (Endpunkt Epworth Sleepiness Scale [ESS]). Patienten, welche in dieser Phase kontinuierlich Solriamfetol erhielten, verzeichneten keine nennenswerten Änderungen des ESS-Werts. Damit werden Langzeitdaten angeboten, die supportiv die Ergebnisse der Studie 14-002 bei der Reduktion der Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) stützen.</p> <p>Die Studie 14-002 mit den festen Dosierungen von 75 mg oder 150 mg Solriamfetol entspricht den Vorgaben der Fachinformation und eignet sich für einen indirekten Vergleich gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien Natriumoxybat und Modafinil in den Populationen B und A als beste verfügbare Evidenz, da die Vergleichsstudien ebenfalls mit festen (im Falle von Modafinil stabilen) Dosierungen durchgeführt wurden. Somit sind die Studien prinzipiell für einen indirekten Vergleich geeignet.</p> <p>Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs in den vom G-BA festgelegten Subpopulationen zeigen keinen Zusatznutzen für Solriamfetol vs. der jeweiligen zVT, liefern aber dennoch wichtige und wertvolle Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Solriamfetol: Solriamfetol ist hinsichtlich der Reduktion des ESS numerisch den zVTs überlegen und damit mindestens auf vergleichbarem Niveau wie die vom G-BA festgelegten zVTs Modafinil und Natriumoxybat. Aufgrund der Methodik des indirekten Vergleichs (Addition der Konfidenzintervalle) und des zusätzlichen Verlustes an Power durch die Aufteilung der Studienpopulation in Patienten mit und ohne Kataplexie durch den G-BA</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wird der Effekt von Solriamfetol auf die EDS im indirekten Vergleich unterschätzt.</p> <p><u>Allgemein</u></p> <p>Solriamfetol (JZP-110; Sunosi®) ist indiziert zur Behandlung der Verbesserung der Wachheit und zur <u>Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages</u> bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie). Weiterhin besitzt Solriamfetol eine Zulassung zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte [1].</p> <p>Stimulantien sind nach Ziffer 44 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie (gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V) von der Erstattung ausgeschlossen. Ausnahmen zu dem Erstattungsausschluss bestehen aktuell lediglich in den Indikationen Narkolepsie und hyperkinetischen Störungen bzw. Aufmerksamkeitsdefizit / Hyperaktivitätsstörungen (im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie). Die Anlage III wird derzeit vom G-BA hinsichtlich der Erstattungsfähigkeit von Solriamfetol in dem Indikationsgebiet OSA überarbeitet. Hierzu hat der G-BA in seinem Beschluss vom 11.08.2020 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens eröffnet.</p>	<p>Auch die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Stellungnahme bezieht sich im Folgenden auf die frühe Nutzenbewertung von Solriamfetol in dem Indikationsgebiet übermäßige Schläfrigkeit während des Tages bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie).</p> <p>Narkolepsie ist eine seltene, unheilbare, chronische, neurologische Erkrankung. Die Erkrankung beschreibt eine Hypersomnie zentralnervösen Ursprungs ohne Bezug zu schlafbezogenen Atmungsstörungen. Die exzessive Tagesschläfrigkeit (EDS) ist das Leitsymptom der Krankheit und gleichzeitig ein wichtiges diagnostisches Kriterium. Als zweithäufigstes Symptom der Narkolepsie werden Kataplexien beschrieben. Narkolepsie wird je nach dem Vorhandensein bzw. dem Fehlen von Kataplexien in die Gruppen NT1 (Narkolepsie mit Kataplexie) und NT2 (Narkolepsie ohne Kataplexie) subklassifiziert. Auch der G-BA bestimmte für das Verfahren der Nutzenbewertung von Solriamfetol die zwei Teilpopulationen der Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie (Anwendungsgebiet A) und der Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie (Anwendungsgebiet B), obwohl alle Patienten Symptome der exzessiven Tagesschläfrigkeit (EDS) aufweisen.</p> <p>Aus der Literatur geht hervor, dass auch bei Patienten mit NT1 von allen auftretenden Symptomen die EDS die größten Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten besitzt. EDS tritt bei NT1 Patienten nahezu täglich auf, während Kataplexien nur bei etwa 30 % der NT1 Patienten täglich verzeichnet werden [2]. Kataplexien werden in der Regel durch Gemütszustände ausgelöst. Durch Vermeiden bekannter emotionaler Trigger sind Patienten in der Lage, Kataplexie-Attacken bzw. deren Häufigkeit deutlich zu reduzieren oder abzumildern. Im Gegensatz dazu tritt das Hauptsymptom EDS wiederholt und unkontrolliert während der Hauptwachperiode auf, was für betroffene Patienten eine große Belastung darstellt. Das unkontrollierbare Einschlafen in ungünstigen</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Solriamfetol wie folgt bewertet:</p> <p>Für erwachsene Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ist der Zusatznutzen für Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Begründung für Patientengruppe a (Erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie):</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p><i>Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Modafinil</i></p> <p>Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich (Patientengruppe a: Solriamfetol vs. Modafinil über den Brückenkomparator Placebo) auf Basis von RCTs mit Solriamfetol sowie Modafinil vor. Die vorgelegten RCTs mit Solriamfetol sowie Modafinil, wie auch die auf diesen Studien basierenden indirekten Vergleiche sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Situationen während der Arbeit oder beim Autofahren stellen Patienten oft vor große Herausforderungen bzw. Gefahren [3].</p> <p>Die Epworth Sleepiness Skala (ESS) ist ein patientenberichteter Maßstab zur Beurteilung der EDS. Die ESS basiert auf einem Fragebogen mit acht Fragen, mit dem die Wahrscheinlichkeit erfasst wird, in verschiedenen Alltagssituationen unfreiwillig einzunicken oder einzuschlafen. Dies wird auf einer ordinalen 4-Punkte Skala (0-3) gemessen. Der Score wird als Summe der acht Einzelantworten des Fragebogens berechnet, so dass der Gesamtwert zwischen 0 und 24 Punkten liegen kann. Die ESS Schwelle liegt bei 10 Punkten, Werte unterhalb dieses Schwellenwertes liegen im Normbereich. Es konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion des ESS Wertes um ≥ 3 Punkte als klinische relevante Veränderung anzusehen ist [4]. Weiterhin wird durch Scrima et. al eine 25 %-ige Reduktion des ESS Werts als klinisch relevante Veränderung bestimmt [5].</p> <p>Der Maintenance of Wakefulness Test (MWT) dient ebenfalls als Methode zur Bestimmung der EDS. Es handelt sich um ein Messverfahren zur Erfassung der Fähigkeit einer Person, während der Tageszeit in einer abgedunkelten, ruhigen Umgebung wachzubleiben und wird häufig zur Beurteilung der Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Behandlung der Narkolepsie herangezogen. Gesunde Menschen weisen bei einem 20-minütigem MWT in der Regel Werte von 18,7 min ($\pm 2,6$) auf [6]. Narkolepsie Patienten hingegen verzeichnen Werte von 6 min ($\pm 4,6$) in einem 20 min MWT [7].</p> <p>Die im Indikationsgebiet Narkolepsie zugelassenen und vom G-BA als zVT festgelegten medikamentösen Therapien (bei NT1 Pitolisant und Natriumoxybat und bei NT2 Pitolisant und Modafinil) bewirken im Schnitt eine Reduktion des ESS um weniger als 3 Punkte. Aus systematischen Übersichtsarbeiten geht hervor, dass die Therapien mit Modafinil und</p>	<p>So waren die in den RCTs erlaubten Vor- und Begleitmedikation zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit und/oder zur Behandlung der Kataplexien zum Teil unterschiedlich eingeschränkt. Auch erfolgte darüber hinaus keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol und Modafinil in Abhängigkeit vom Ansprechen. Des Weiteren wiesen die für die indirekten Vergleiche vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigten RCTs im Vergleichsarm eine Studiendauer von 8 Wochen auf und sind folglich zu kurz, um Aussagen zum Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Unabhängig von den zuvor genannten Aspekten sind die vom pharmazeutischen Unternehmer für Patientengruppe a herangezogenen Studien für einen indirekten Vergleich auch nicht ähnlich genug (u.a. unterschiedliche Vor- und Begleitbehandlung der in die Studien eingeschlossenen Patienten).</p> <p><i>Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Pitolisant</i></p> <p>Zusätzlich hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die von Patientengruppe a und b umfasste Gesamtpopulation erwachsener Patienten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie auch eine weitere, gemeinsame Fragestellung gegenüber der alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapie Pitolisant bedient. Auch der hierfür vorgelegte indirekte Vergleich der Solriamfetol-Studie 14-002 und der Pitolisant-Studien HARMONY I und HARMONY Ibis über den Brückenkomparator Placebo ist analog der Begründung zum indirekten Vergleich <i>Solriamfetol vs. Modafinil</i> nicht geeignet (zu</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Natriumoxybat den ESS um im Schnitt -2,87 Punkte (95 % KI -3,58; - 2,16) bzw. - 2,81 Punkte (95 % KI -4,31; -1,49) im Vergleich zu Placebo senken [8, 9]. Pitolisant reduziert den ESS Wert im Schnitt um -2,8 Punkte (95% KI -5,3; - 0,2) vs. Placebo [4] (siehe Tabelle 1). Hierbei handelt es sich um gemischte Populationen von NT1 und NT2 Patienten.</p> <p><i>Tabelle 1: ESS und MWT Werte der Vergleichstherapien vs. Placebo aus systematischen Übersichtsarbeiten</i></p> <table border="1" data-bbox="163 667 1099 1002"> <thead> <tr> <th></th> <th>ESS MD [95 % KI]</th> <th>MWT MD [95 % KI]</th> <th>Referenz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Modafinil vs. Placebo</td> <td>-2,87 [-3,58; -2,16]</td> <td>2,82 [2,40; 3,24]</td> <td>[9]</td> </tr> <tr> <td>Natriumoxybat vs. Placebo</td> <td>-2,81 [-4,13; -1,49]</td> <td>5,18 [2,59; 7,78]</td> <td>[8]</td> </tr> <tr> <td>Pitolisant vs. Placebo</td> <td>-2,8 [-5,3; -0,2]</td> <td>1,46 [1,01; 2,11]*</td> <td>[4]</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Quotient Pitolisant/Placebo [95 % KI]</p> <p>Keine dieser Therapien erzielt demnach eine klinisch relevante Senkung des ESS Wert um ≥ 3 Punkte. Weiterhin beschreiben Daten aus dem EU-NN Register nahezu identische ESS Werte von 16 Punkten für sowohl behandelte als auch unbehandelte NT1 und NT2 Patienten [10]. Da Patienten trotz Behandlung noch hohe ESS-Werte aufweisen, wird deutlich, dass für Narkolepsie Patienten ein therapeutischer Behandlungsbedarf besteht, der durch die aktuell verfügbaren Therapien nicht abgedeckt werden kann. Hier stellt Solriamfetol eine geeignete Therapiealternative zur Behandlung der besonders belastenden Symptomatik der EDS dar.</p>		ESS MD [95 % KI]	MWT MD [95 % KI]	Referenz	Modafinil vs. Placebo	-2,87 [-3,58; -2,16]	2,82 [2,40; 3,24]	[9]	Natriumoxybat vs. Placebo	-2,81 [-4,13; -1,49]	5,18 [2,59; 7,78]	[8]	Pitolisant vs. Placebo	-2,8 [-5,3; -0,2]	1,46 [1,01; 2,11]*	[4]	<p>kurze Studiendauer; keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol bzw. Pitolisant; formal fehlende Auftrennung in die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgegebenen Patientengruppen a und b). Darüber hinaus sind die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien in Hinblick auf die zu untersuchende Patientengruppe für einen indirekten Vergleich auch nicht hinreichend ähnlich.</p> <p>Fazit Patientengruppe a:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie keine relevanten Daten vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten indirekten Vergleiche insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Solriamfetol ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie nicht belegt.</p> <p><u>Begründung für Patientengruppe b (Erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie):</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol keine direkt</p>
	ESS MD [95 % KI]	MWT MD [95 % KI]	Referenz														
Modafinil vs. Placebo	-2,87 [-3,58; -2,16]	2,82 [2,40; 3,24]	[9]														
Natriumoxybat vs. Placebo	-2,81 [-4,13; -1,49]	5,18 [2,59; 7,78]	[8]														
Pitolisant vs. Placebo	-2,8 [-5,3; -0,2]	1,46 [1,01; 2,11]*	[4]														

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mittels Solriamfetol wurde der ESS-Wert von Narkolepsie Patienten im Vergleich zu Placebo um im Schnitt mehr als 3 Punkte gesenkt (Daten aus der pivotalen Studie 14-002, siehe auch Tabelle 2 und Tabelle 4). Die Ergebnisse aus der Langzeitstudie 14-005 haben gezeigt, dass die klinisch relevante Senkung des ESS stabil über 52 Wochen erhalten bleibt. Die Studienergebnisse zeigen, dass Solriamfetol einen bestehenden Behandlungsbedarf zur Reduktion der EDS bei Narkolepsie Patienten decken kann.</p> <p>Solriamfetol ist der einzig zugelassene, selektive Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (DNRI) zur Behandlung der EDS bei Narkolepsie. Solriamfetol induziert durch seinen Wirkmechanismus den Anstieg der Dopamin- und Noradrenalin- Spiegel im synaptischen Spalt indem es die Wiederaufnahme der beiden Neurotransmitter verhindert, ohne gleichzeitig die Freisetzung dieser Monoamine zu fördern. Amphetamine beispielsweise fördern die Freisetzung von Noradrenalin. Dadurch grenzt sich Solriamfetol von anderen Stimulantien ab. Solriamfetol ist die einzige zugelassene Therapie zur Behandlung der EDS bei Narkolepsie, für welche keine Interaktion mit Kontrazeptiva beschrieben wird. Hier stellt Solriamfetol vor allem für Frauen im gebärfähigen Alter eine geeignete Alternative zur Behandlung der EDS einhergehend mit Narkolepsie dar [11]. Weiterhin wird es nicht als Betäubungsmittel eingestuft.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat geprüft, ob Solriamfetol für Personen mit Narkolepsie im Vergleich zu den vom G-BA bestimmten zVTs Vor- oder Nachteile hat. Jazz Pharmaceuticals vertritt die Ansicht, dass die vorgelegten Daten geeignet sind, um diese Fragestellung adäquat zu beantworten.</p>	<p>vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p><i>Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Natriumoxybat</i></p> <p>Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer analog zur Patientengruppe a einen indirekten Vergleich (Patientengruppe b: Solriamfetol vs. Natriumoxybat über den Brückenkomparator Placebo) auf Basis von RCTs mit Solriamfetol sowie Natriumoxybat vor. Die vorgelegten RCTs mit Solriamfetol sowie Natriumoxybat, wie auch die auf diesen Studien basierenden indirekten Vergleiche sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.</p> <p>So waren die in den RCTs erlaubten Vor- und Begleitmedikation zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit und / oder zur Behandlung der Kataplexien zum Teil unterschiedlich eingeschränkt. Darüber hinaus erfolgte keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Doseinstellung von Solriamfetol und Natriumoxybat in Abhängigkeit vom Ansprechen. Des Weiteren wiesen die für die indirekten Vergleiche vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigten RCTs im Vergleichsarm eine Studiendauer von 8 Wochen auf und sind folglich zu kurz, um Aussagen zum Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Unabhängig von den zuvor genannten Aspekten sind die vom pharmazeutischen Unternehmer für Patientengruppe b herangezogenen Studien für einen indirekten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol wurde in einem umfangreichen Studienprogramm untersucht. Die für die Nutzenbewertung relevante Zulassungsstudie 14-002 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit EDS bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) über 12 Wochen in einem Placebo-kontrollierten, randomisierten Design. Die Patienten wurden in 4 Behandlungsgruppen randomisiert: 75 mg, 150 mg, 300 mg Solriamfetol oder Placebo. Die 300 mg Dosis wurde nicht zugelassen und wird im Folgenden nicht weiter berücksichtigt. Die Ergebnisse der Studie zeigen die hohe Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion des ESS, des MWT, der Verbesserung des Gesundheitszustandes und bestätigen die Sicherheit von Solriamfetol. Entsprechend der Aufteilung der Teilpopulation durch den G-BA wurden die Gruppen NT1 und NT2 im Dossier einzeln betrachtet. Die einarmige Langzeitstudie 14-005 über 52 Wochen liefert supportive Daten für Solriamfetol hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit. Eine integrierte 2-wöchige, Placebo-kontrollierte Entzugsphase bestätigt zusätzlich die Wirksamkeit von Solriamfetol, da nach Absetzen der Therapie eine Erhöhung der ESS Werte im Vergleich zu Solriamfetol zu beobachten war.</p> <p><i>Relevante Studien Ergebnisse für die Population der Probanden ohne Kataplexie</i></p> <p>Die Aufteilung der Patientenpopulationen in Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie wurde für die Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht vorgenommen. Natriumoxybat ist nur für Patienten mit Kataplexie zugelassen, so dass es sich bei diesen Studien um „reine“ Kataplexiestudien handelt. Für Solriamfetol lässt sich die</p>	<p>Vergleich auch nicht ähnlich genug (u.a. unterschiedliche Vor- und Begleitbehandlung der in die Studien eingeschlossenen Patienten).</p> <p><i>Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Pitolisant</i></p> <p>Wie bereits unter der Patientengruppe a beschrieben, hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die von Patientengruppe a und b umfasste Gesamtpopulation erwachsener Patienten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie auch eine weitere, gemeinsame Fragestellung gegenüber der alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapie Pitolisant bedient. Wie bereits für Patientengruppe a begründet wurde, ist auch dieser vorgelegte indirekte Vergleich der Solriamfetol-Studie 14-002 und der Pitolisant-Studien HARMONY I und HARMONY Ibis über den Brückenkomparator Placebo nicht für die Nutzenbewertung geeignet (zu kurze Studiendauer; keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol bzw. Pitolisant; formal fehlende Auftrennung in die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgegebenen Patientengruppen a und b). Darüber hinaus sind die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien in Hinblick auf die zu untersuchende Patientengruppe für einen indirekten Vergleich auch nicht hinreichend ähnlich.</p> <p>Fazit Patientengruppe b:</p>

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
<p>Aufteilung in Patienten mit / ohne Kataplexie vornehmen, da die Studien nach diesem Kriterium stratifiziert wurden.</p> <p>Tabelle 2 gibt einen Überblick über die wichtigsten Ergebnisse der Studie 14-002 für die Population der Probanden mit Narkolepsie ohne Kataplexie.</p> <p><i>Tabelle 2: Übersicht über die Ergebnisse der Studie 14-002 zu Woche 12 (mITT Population, Probanden ohne Kataplexie)</i></p>					<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie keine relevanten Daten vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten indirekten Vergleiche insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Solriamfetol ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie nicht belegt.</p>							
Endpunkt	Behandlung	Baseline		Veränderung zu Baseline					Differenz zu Placebo			
		n	Mittelwert (SD)	n					Mittelwert (SD)	LSM (SE)	LSM Differenz (95 % KI)	p-Wert
ESS	Placebo (N=29)	29	16,3 (2,41)	26					-1,4 (3,59)	-1,5 (0,92)		
	75 mg JZP-110 (N=28)	28	16,4 (3,73)	24					-4,6 (4,85)	-4,5 (0,94)	-3,0 (-5,6; -0,4)	0,0241
	150 mg JZP-110 (N=28)	28	16,5 (3,05)	26	-5,5 (6,16)	-5,2 (0,92)	-3,7 (-6,3; -1,2)	0,0050				
MWT	Placebo (N=29)	29	7,88 (5,79)	25	1,73 (8,08)	2,58 (1,84)						
	75 mg JZP-110 (N=28)	28	8,65 (4,76)	23	6,51 (6,77)	6,01 (1,92)	3,43 (-1,85; 8,70)	0,2010				

	150 mg JZP-110 (N=28)	27	7,90 (5,42)	26	11,63 (9,61)	11,63 (1,88)	9,05 (3,83; 14,27)	0,0008
Endpunkt	Behandlung	Probanden mit Verbesserung*			Differenz zu Placebo			
		n	Ja, n (%)	% (95 % KI)	p-Wert			
PGIc	Placebo (N=29)	29	3 (10,3)					
	75 mg JZP-110 (N=28)	28	9 (32,1)		21,8 (1,25; 42,34)	0,0436		
	150 mg JZP-110 (N=28)	28	14 (50,0)		39,7 (18,07; 61,24)	0,0011		
<p>ESS = Epworth Sleepiness Scale; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; LSM = Least Squares Mean; Unterschied gegenüber Placebo = LSM-Differenz zwischen der Veränderung gegenüber Baseline von JZP-110 vs. Placebo. Die MWT-Ergebnisse stammen von den ersten 4 MWT-Versuchen; eine positive Veränderung gegenüber Baseline stellt eine Verbesserung der Schlaflatenzzeit dar. Auf der ESS stellt eine negative Veränderung gegenüber Baseline eine Verbesserung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages dar.</p> <p>*Der Prozentsatz von Patienten mit einer Verbesserung des PGIc umfasst die Patienten, die sehr deutliche und deutliche Verbesserungen meldeten.</p>								
<p>Bereits nach 1-wöchiger Therapie konnte eine Reduktion der EDS anhand des ESS ermittelt werden (siehe Abbildung 1). Zu Woche 12 erreichen Patienten ohne Kataplexie in der 75 mg JZP-110 Gruppe eine signifikante Reduktion der ESS Werte um -3,0 Punkte (95% KI -5,6; -0,4; p = 0,0241) respektive signifikante -3,7 Punkte (95 % KI -6,3; -1,2; p = 0,005) in der 150 mg JZP-110 Gruppe im Vergleich zu Placebo erzielen (siehe Abbildung 1). Damit erreichen beide Dosierungen klinisch relevante Verbesserungen, da eine MCID von ≥ 3 Punkten erreicht wird [4].</p>								

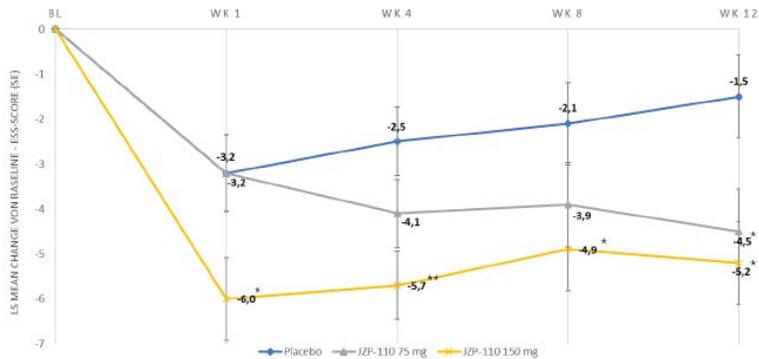


Abbildung 1: ESS-Gesamtscore an Woche 1, 4, 8 und 12 in der Studie 14-002 (MITT-Population, Population ohne Kataplexie).

41,7 % der Probanden, welche auf 75 mg Solriamfetol eingestellt waren, bzw. 46,2 % der Probanden mit 150 mg JZP-110 erzielten in einer ESS-Responderanalyse zu Woche 12 ESS Werte ≤ 10 . Im Maintenance of Wakefulness Test (MWT) verbesserten sich Patienten dosisabhängig zu Woche 12 in der 75 mg JZP-110 Gruppe um 3,43 min (95 % KI - 1,85; 8,70) und in der 150 mg JZP-110 Gruppe wird eine signifikante Verbesserung von 9,05 min (95 % KI 3,83; 14,27) im Vergleich zu Placebo erzielt. Mittels PGIC konnte die Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten durch die Behandlung mit Solriamfetol ermittelt werden. 32,1 % der Patienten aus der 75 mg Dosis Gruppe und 50 % der Probanden aus der 150 mg Dosis Gruppe gaben an, eine klinisch relevante Verbesserung zu Woche 12 erfahren zu haben. Aus der Studie geht hervor, dass Solriamfetol in den Dosierungen 75 mg und 150 mg in der Population der Patienten ohne Kataplexie sehr gut vertragen wurde. Die Daten aus der Langzeitstudie 14-005 bestätigen die Wirksamkeits- (und Sicherheits-) daten für die Population der Probanden ohne Kataplexie in den Dosierungen 75 mg und 150 mg Solriamfetol über einen Zeitraum von 52 Wochen und unterstützen die Daten der pivotalen Studie 14-002. Aus der 2-wöchigen, Placebo-kontrollierten Entzugsphase geht hervor, dass Patienten, welche von Solriamfetol auf Placebo umgestellt wurden, innerhalb von 2 Wochen

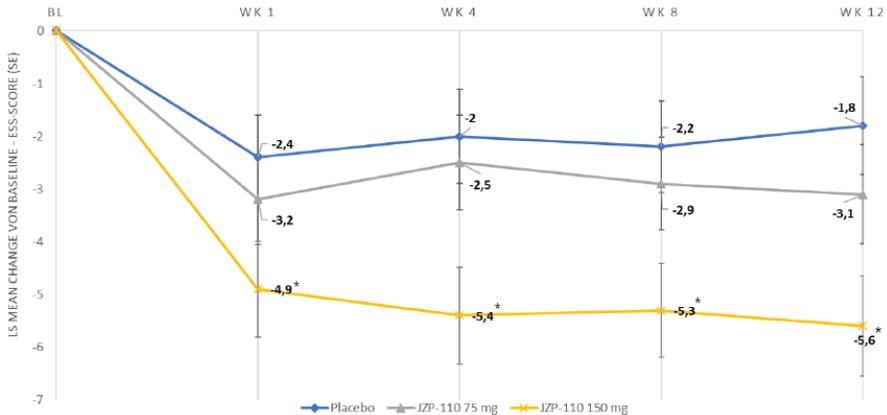
Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
<p>eine deutliche Verschlechterung des ESS um im Schnitt 5,8 Punkte erfuhren. Patienten, welche in dieser Zeit weiterhin Solriamfetol erhielten, verzeichneten keine nennenswerte Änderung des ESS. Dies bestätigt die Wirksamkeit von Solriamfetol in der Population der Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie. Die Langzeitdaten verdeutlichen, dass Patienten mit 75 mg bzw. 150 mg JZP-110 ihre Reduktion des ESS Werts um über 3 Punkte auch über einen Zeitraum von einem Jahr stabil halten.</p> <p>Da es sich bei der pivotalen Studie 14-002 um eine Placebo-kontrollierte Studie handelt, wurde ein indirekter Vergleich zwischen Solriamfetol und den vom G-BA festgelegten zVTs über den Brückenkomparator Placebo vorgenommen.</p> <p>Im indirekten Vergleich von Solriamfetol vs. Modafinil zeigte sich in der Population der Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie kein Zusatznutzen und kein Schaden. Auf der Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs wird somit von einer Gleichwertigkeit der beiden Wirkstoffe ausgegangen (siehe Tabelle 3).</p> <p><i>Tabelle 3: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Solriamfetol vs. Modafinil (Population Narkolepsie ohne Kataplexie)</i></p>											
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1027 629 1102">Endpunkt</th> <th data-bbox="629 1027 1102 1102">Solriamfetol vs. Modafinil Effektschätzer (95 % KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="165 1102 1102 1145">Morbidität</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1145 629 1193">ESS-Gesamtscore</td> <td data-bbox="629 1145 1102 1193">MD -1,80 (-5,83; 2,23)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1193 629 1241">Schlafatzenzeit mittels 20 min MWT</td> <td data-bbox="629 1193 1102 1241">MD 2,06 (-0,74; 4,86)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="165 1241 1102 1279">Sicherheit</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Solriamfetol vs. Modafinil Effektschätzer (95 % KI)	Morbidität		ESS-Gesamtscore	MD -1,80 (-5,83; 2,23)	Schlafatzenzeit mittels 20 min MWT	MD 2,06 (-0,74; 4,86)	Sicherheit		
Endpunkt	Solriamfetol vs. Modafinil Effektschätzer (95 % KI)										
Morbidität											
ESS-Gesamtscore	MD -1,80 (-5,83; 2,23)										
Schlafatzenzeit mittels 20 min MWT	MD 2,06 (-0,74; 4,86)										
Sicherheit											

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
UEs		Jegliches UE RR = 0,52 (0,31; 0,87)						
		Für alle weiteren UEs kein signifikanter Unterschied im RR						
ESS = Epworth Sleepiness Scale; MD = Mittlere Differenz; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; RR = Relatives Risiko; UE = Unerwünschtes Ereignis								
<p><i>Relevante Studien Ergebnisse für die Population der Probanden mit Kataplexie</i></p> <p>In Tabelle 4 sind die wichtigsten Ergebnisse der Studie 14-002 für die Population mit Kataplexie zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 4: Übersicht über die dargestellten Ergebnisse der Studie 14-002 zu Woche 12 (mITT Population, Probanden mit Kataplexie)</i></p>								
Endpunkt	Behandlung	Baseline		Veränderung zu Baseline		Differenz zu Placebo		
		n	Mittelwert (SD)	n	Mittelwert (SD)	LSM (SE)	LSM Differenz (95 % KI)	p-Wert
ESS	Placebo (N=29)	29	18,2 (3,01)	26	-2,0 (4,19)	-1,8 (0,93)		
	75 mg JZP-110 (N=31)	31	18,1 (3,20)	25	-3,0 (5,73)	-3,1 (0,94)	-1,3 (-3,9; 1,3)	0,3392

	150 mg JZP-110 (N=27)	27	17,4 (4,02)	26	-5,6 (4,58)	-5,6 (0,95)	-3,7 (-6,4; -1,1)	0,0057	
MWT	Placebo (N=29)	28	4,36 (5,06)	26	1,79 (6,03)	1,78 (1,85)			
	75 mg JZP-110 (N=31)	30	6,43 (5,79)	23	3,92 (8,66)	3,41 (1,89)	1,63 (-3,60; 6,86)	0,5383	
	150 mg JZP-110 (N=27)	26	7,79 (6,16)	24	8,06 (10,92)	7,85 (1,91)	6,07 (0,74; 11,40)	0,0261	
Endpunkt	Behandlung	Probanden mit Verbesserung*			Differenz zu Placebo				
		n	Ja, n (%)		% (95 % KI)		p-Wert		
PGIc	Placebo (N=29)	29	5 (17,2)						
	75 mg JZP-110 (N=31)	31	11 (35,5)		18,2 (-3,50; 39,98)		0,1103		
	150 mg JZP-110 (N=27)	27	14 (51,9)		34,6 (11,28; 57,94)		0,0063		
<p>ESS = Epworth Sleepiness Scale; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; LSM = Least Squares Mean; Unterschied gegenüber Placebo = LSM-Differenz zwischen der Veränderung gegenüber Baseline von JZP-110 vs. Placebo. Die MWT-Ergebnisse stammen von den ersten 4 MWT-Versuchen; eine positive Veränderung gegenüber Baseline stellt eine Verbesserung der Schlaflatenzzeit dar. Auf der ESS stellt eine negative Veränderung gegenüber Baseline eine Verbesserung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages dar.</p> <p>*Der Prozentsatz von Patienten mit einer Verbesserung des PGIc umfasst die Patienten, die sehr deutliche und deutliche Verbesserungen meldeten.</p>									
<p>Probanden mit 75 mg JZP-110 erzielten im Vergleich zu Placebo nach 12 Wochen eine Reduktion der ESS Werte um -1,3 Punkte (95 % KI -3,9; 1,3) respektive signifikante -3,7 Punkte (95 % KI -6,4; -1,1) mit 150 mg</p>									

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>JZP-110. Probanden der 150 mg JZP-110 Gruppe erreichen eine klinisch relevante Verbesserung um mehr als 3 Punkte im Vergleich zu Placebo.</p>  <table border="1" data-bbox="183 475 1070 890"> <caption>Data for Abbildung 2: ESS-Gesamtscore</caption> <thead> <tr> <th>Time Point</th> <th>Placebo</th> <th>JZP-110 75 mg</th> <th>JZP-110 150 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BL</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>WK 1</td> <td>-2,4</td> <td>-3,2</td> <td>-4,9*</td> </tr> <tr> <td>WK 4</td> <td>-2</td> <td>-2,5</td> <td>-5,4*</td> </tr> <tr> <td>WK 8</td> <td>-2,2</td> <td>-2,9</td> <td>-5,3*</td> </tr> <tr> <td>WK 12</td> <td>-1,8</td> <td>-3,1</td> <td>-5,6*</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 2: ESS-Gesamtscore an Woche 1, 4, 8 und 12 in der Studie 14-002 (MITT-Population, Population mit Kataplexie)</p> <p>20 % der Probanden der 75 mg JZP-110 Gruppe bzw. 38,5 % der Probanden der 150 mg JZP-110 Gruppe erzielten in einer ESS-Responderanalyse ESS Werte ≤ 10 zu Woche 12. Im MWT erzielten Patienten mit 75 mg JZP-110 respektive 150 mg JZP-110 zu Woche 12 eine Verbesserung um 1,63 min (95% KI -3,60; 6,86) bzw. eine signifikante Verbesserung um 6,07 min (95% KI 0,74; 11,40) im Vergleich zu Placebo. Im Bereich der Verbesserung des Gesundheitszustandes berichten mittels PGlc 35,5 % der Probanden mit 75 mg JZP-110 und 51,9 % der Probanden mit 150 mg JZP-110 über eine klinisch relevante Verbesserung zu Woche 12. Aus der Studie geht hervor, dass Solriamfetol in den Dosierungen 75 mg und 150 mg in der Population mit Kataplexie sehr gut vertragen wurde.</p>	Time Point	Placebo	JZP-110 75 mg	JZP-110 150 mg	BL	0	0	0	WK 1	-2,4	-3,2	-4,9*	WK 4	-2	-2,5	-5,4*	WK 8	-2,2	-2,9	-5,3*	WK 12	-1,8	-3,1	-5,6*	
Time Point	Placebo	JZP-110 75 mg	JZP-110 150 mg																						
BL	0	0	0																						
WK 1	-2,4	-3,2	-4,9*																						
WK 4	-2	-2,5	-5,4*																						
WK 8	-2,2	-2,9	-5,3*																						
WK 12	-1,8	-3,1	-5,6*																						

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p>Die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für die Population der Narkolepsie Patienten mit Kataplexie werden in der Langzeitstudie über 52 Wochen bestätigt. Aus der 2-wöchigen, Placebo-kontrollierten Entzugsphase geht hervor, dass Patienten, welche Placebo in dieser Zeit erhielten, eine deutliche Verschlechterung des ESS Werts um im Schnitt 4 Punkte erfuhren, während Patienten, welche weiterhin Solriamfetol bekamen, keine nennenswerten Änderungen verzeichneten. Dies bestätigt die Wirksamkeit von Solriamfetol in der Reduktion des ESS Werts in der Population der Narkolepsie Patienten mit Kataplexie.</p> <p>Im indirekten Vergleich zeigt sich für die Population der Narkolepsie Patienten mit Kataplexie für Solriamfetol im Vergleich zu Natriumoxybat weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden. Die Therapien sind hinsichtlich der Reduktion der EDS und der UEs als gleichwertig anzusehen (siehe Tabelle 5).</p>		
<p><i>Tabelle 5: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Solriamfetol vs. Natriumoxybat (Population Narkolepsie mit Kataplexie)</i></p>		
<p>Endpunkt</p>	<p>JZP-110 150 mg vs. SXB 9 g Effektschätzer (95 % KI)</p>	<p>JZP-110 75 mg vs. SXB 6 g Effektschätzer (95 % KI)</p>
<p>Morbidität</p>		
<p>ESS- Gesamtscore</p>	<p>MD 0,98 (-2,20, 4,16)</p>	<p>MD 0,80 (-1,80, 3,40)</p>
<p>Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT</p>	<p>MD -4,06 (-11,97, 3,85)</p>	<p>MD 0,63 (-5,42, 6,68)</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT	MD 0,27 (-4,72, 5,26)	NE	
Kataplexie-Rate	MD 7,71 (-7,42, 22,84)	MD 6,39 (-9,81, 22,59)	
Verträglichkeit/Sicherheit			
UEs	Jegliches UE RR = 0,56 (0,28, 1,12)	Jegliches UE NE	
	Abbruch wegen UE RR = 8,51 (0,39, 183,89)	Abbruch wegen UE RR = 12,22 (0,27, 562,33)	
	Übelkeit RR = 1,14 (0,05, 26,56)	Übelkeit RR = 1,70 (0,05, 55,53)	
	Schwindel NE	Schwindel RR = 3,39 (0,08, 144,80)	
<p>ESS = Epworth Sleepiness Scale; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittlere Differenz; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; NE = Nicht ermittelbar; UE = Unerwünschtes Ereignis</p>			
<p><i>Indirekter Vergleich der Gesamtpopulation gegenüber Pitolisant</i></p> <p>Der pU führt in seinem Nutzendossier den Vergleich der Gesamtpopulation gegenüber Pitolisant auf, da Pitolisant unabhängig für beide Populationen (mit und ohne Kataplexie) als zVT definiert wurde. Aus Sicht des pU liegt hinsichtlich der Studiendauer, der Dosierung und der erlaubten Begleitmedikation der eingeschlossenen Studien eine ausreichende Vergleichbarkeit vor (ausführliche Begründung siehe Zeile 1 und Zeile 2 dieser Stellungnahme, spezifischer Teil). In der</p>			

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>Nutzenbewertung wird weiterhin aufgeführt, dass unklar ist, ob für die primären Endpunkte ESS und MWT Effektmodifikationen in Bezug auf das Merkmal der Kataplexie für die beiden eingeschlossenen Pitolisant Studien vorliegen. In seinem Nutzendossier zu Solriamfetol zeigt der pU, dass für Solriamfetol keine Effektmodifikationen mit dem Merkmal Kataplexie bezüglich der primären Endpunkte vorliegen. Da es sich bei der Solriamfetol Studie und den beiden Pitolisant Studien um ein sehr ähnliches Patientenkollektiv handelt, ist der pU der Ansicht, dass auch für die Pitolisant Studien keine Bedenken bezüglich Effektmodifikationen mit dem Merkmal Kataplexie vorliegt. Dies wird durch eine zusätzliche Studie zu Pitolisant (HARMONY CTP) gestärkt, in welcher ausschließlich Probanden mit Kataplexie rekrutiert wurden. Diese Studie weist ähnliche Ergebnisse bezüglich der primären Endpunkte ESS und MWT auf, sodass nach Ansicht des pU keine Effektmodifikation mit dem Merkmal Kataplexie in den beiden eingeschlossenen Pitolisant Studien vorliegt [4].</p> <p>In dem im Dossier präsentierten indirekten Vergleich der Gesamtpopulation zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Solriamfetol gegenüber Pitolisant in dem klinisch relevanten Endpunkt „Schlaf latenzzeit mittels 40 min MWT“. Es ergaben sich keine Unterschiede bei anderen Wirksamkeitsendpunkten, der Lebensqualität oder den Nebenwirkungen (siehe Tabelle 6).</p> <p><i>Tabelle 6: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Solriamfetol vs. Pitolisant (Gesamtpopulation)</i></p> <table border="1" data-bbox="165 1230 1093 1374"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1230 479 1337">Endpunkt</th> <th data-bbox="479 1230 792 1337">Solriamfetol 150 mg vs. Pitolisant Effektschätzer (95 % KI)</th> <th data-bbox="792 1230 1093 1337">Solriamfetol 75 mg vs. Pitolisant Effektschätzer (95 % KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 1337 479 1374">Morbidity</td> <td data-bbox="479 1337 792 1374"></td> <td data-bbox="792 1337 1093 1374"></td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Solriamfetol 150 mg vs. Pitolisant Effektschätzer (95 % KI)	Solriamfetol 75 mg vs. Pitolisant Effektschätzer (95 % KI)	Morbidity			
Endpunkt	Solriamfetol 150 mg vs. Pitolisant Effektschätzer (95 % KI)	Solriamfetol 75 mg vs. Pitolisant Effektschätzer (95 % KI)					
Morbidity							

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ESS-Gesamtscore	MD -0,51 (-2,84, 1,82)	MD 1,19 (-1,14, 3,52)	
Schlaf latenzzeit mittels 40 min MWT	MD 4,90 (0,92, 8,88)	MD -0,13 (-4,11, 3,85)	
Sicherheit			
UEs	Für alle analysierten UEs kein signifikanter Unterschied im RR	Für alle analysierten UEs kein signifikanter Unterschied im RR	
ESS = Epworth Sleepiness Scale; MD = Mittlere Differenz; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; RR = Relatives Risiko; UE = Unerwünschtes Ereignis			
<p><i>Fazit</i></p> <p>Aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals sind die Studiendaten von Solriamfetol für die Nutzenbewertung geeignet.</p> <p>Des Weiteren wird dazu Stellung genommen, dass sich das Studiendesign der Solriamfetol Studien und der Studien der zVTs für einen indirekten Vergleich eignet. Dies ist besonders wichtig und wertvoll, um Aussagen über die Wirksamkeit oder einen möglichen Schaden im Vergleich zu den vom G-BA bestimmten zVTs treffen zu können. Da im Falle der pivotalen Studie 14-002 eine Placebo-kontrollierte Studie vorlag, ist die Durchführung eines indirekten Vergleichs unabdingbar.</p> <p>Der pU weist weiterhin in dieser Stellungnahme darauf hin, dass durch die Darstellung des indirekten Vergleichs wichtige Informationen über Solriamfetol gewonnen werden können. So zeigt der indirekte Vergleich gegenüber den zVTs in den jeweiligen Teilpopulationen die Gleichwertigkeit von Solriamfetol. Aus dem indirekten Vergleich der</p>			

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gesamtpopulation von Solriamfetol vs. Pitolisant mit dem Brückenkomparator Placebo geht hervor, dass Solriamfetol einen signifikanten Vorteil bei dem Endpunkt „Maintenance of Wakefulness Test“ aufweist, der zeigt, dass die für die Patienten relevante Tagesschläfrigkeit mit Solriamfetol besser behandelt werden kann.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4, Zeile 8-9 S. 12, ab Zeile 5	<p><u>Anmerkung:</u> Der folgenden Einschätzung in der Nutzenbewertung hinsichtlich der als nicht ausreichend eingeschätzten Studiendauer wird aus Sicht des pU nicht zugestimmt:</p> <p>„Die vom pU vorgelegten RCTs mit Solriamfetol sowie mit Modafinil bzw. Natriumoxybat als auch die auf diesen Studien basierenden indirekten Vergleiche sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Insbesondere lag in allen 3 RCTs die Behandlungsdauer mit dem jeweiligen Wirkstoff im Vergleich zu Placebo deutlich unter 24 Wochen und war damit zu kurz. [...] Für die Nutzenbewertung von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet sind für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden Studien von mindestens 24 Wochen notwendig“.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Studiendauer von 12 Wochen (Studie 14-002) bzw. 8 Wochen im Falle der zVT in Verbindung mit den vorgelegten Langzeitdaten der Studie 14-005 werden als geeignet für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Solriamfetol in der Behandlung der EDS bei Narkolepsie mit und ohne Kataplexie im Verhältnis zur zVT angesehen.</p> <p><u>Begründung:</u> Aus Sicht des pU sind die vorlegten Daten zu Solriamfetol zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens geeignet. Insbesondere die Studiendauer von 8 bzw. 12 Wochen</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Solriamfetol wie folgt bewertet:</p> <p>Für erwachsene Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ist der Zusatznutzen für Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Begründung für Patientengruppe a (Erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie):</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p><i>Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Modafinil</i></p> <p>Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich (Patientengruppe a: Solriamfetol vs. Modafinil über den Brückenkomparator Placebo) auf Basis von RCTs mit Solriamfetol sowie Modafinil vor. Die vorgelegten RCTs mit Solriamfetol sowie Modafinil, wie auch die auf diesen</p>

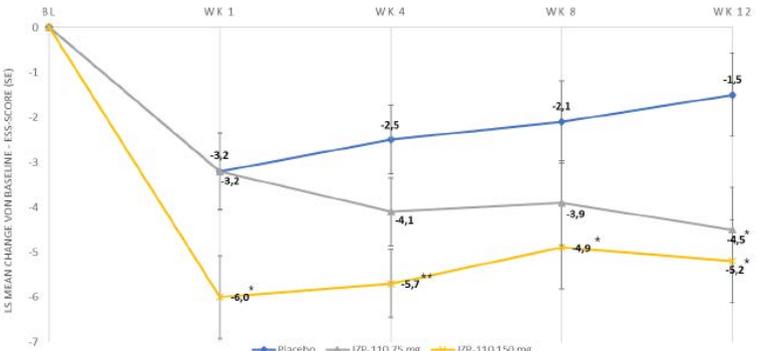
Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wird in dem Indikationsgebiet der Behandlung der EDS bei Narkolepsie als ausreichend betrachtet.</p> <p>In der Nutzenbewertung des Orphan Drugs Pitolisant wurde ein zu den Solriamfetol-ähnliches Studiendesign der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis mit einer Dauer von 8 Wochen in der Indikation Narkolepsie vom G-BA als adäquat bewertet und für die Nutzenbewertung akzeptiert: „Insgesamt sind die Ergebnisse aller oben dargestellten HARMONY-Stichproben für die Bewertung des Zusatznutzens verwendbar [...] Als randomisierte, doppelblinde Studien mit aktivem Komparator haben die Studien HARMONY I und HARMONY Ibis ein geeignetes Design für den Nachweis eines Zusatznutzens“ [12].</p> <p>Der G-BA hat im Beratungsgespräch zu Solriamfetol die Dauer der pivotalen Studie 14-002 mit 12 Wochen als angemessen für die Nutzenbewertung eingeschätzt: „12-wöchige, direkt vergleichende Daten können für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet sein [...] [13]. Es erscheint unklar, warum in der Nutzenbewertung den Vorgaben des G-BA nicht gefolgt wird.</p> <p>Aus Sicht des pU erscheint es daher auch unabhängig vom Orphan Drug Status von Pitolisant nicht gerechtfertigt eine Dauer von 12 Wochen für Solriamfetol im Indikationsgebiet der EDS bei Narkolepsie als nicht adäquat zu bewerten.</p>	<p>Studien basierenden indirekten Vergleiche sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.</p> <p>So waren die in den RCTs erlaubten Vor- und Begleitmedikation zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit und/oder zur Behandlung der Kataplexien zum Teil unterschiedlich eingeschränkt. Auch erfolgte darüber hinaus keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol und Modafinil in Abhängigkeit vom Ansprechen. Des Weiteren wiesen die für die indirekten Vergleiche vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigten RCTs im Vergleichsarm eine Studiendauer von 8 Wochen auf und sind folglich zu kurz, um Aussagen zum Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Unabhängig von den zuvor genannten Aspekten sind die vom pharmazeutischen Unternehmer für Patientengruppe a herangezogenen Studien für einen indirekten Vergleich auch nicht ähnlich genug (u.a. unterschiedliche Vor- und Begleitbehandlung der in die Studien eingeschlossenen Patienten).</p> <p><i>Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Pitolisant</i></p> <p>Zusätzlich hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die von Patientengruppe a und b umfasste Gesamtpopulation</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zudem handelt es sich bei Solriamfetol um einen Wirkstoff zur Behandlung der Symptome der Narkolepsie, spezifisch der EDS und nicht um eine Behandlung der zugrundeliegenden Ursache der Narkolepsie, d. h. der chronischen Erkrankung. Es wird hier also nicht die chronische Erkrankung, sondern die Symptomatik behandelt. Daher sind 24 Wochen Daten aus Sicht des pU nicht zwingend erforderlich.</p> <p>Das Symptom der EDS verbessert sich in der Population ohne Kataplexie unter Therapie mit 75 mg / 150 mg Solriamfetol bereits nach einer Woche im Vergleich zu Baseline um -3,2 Punkte (SE 0,86) / -6,0 Punkte (SE 0,87) und bleibt über die Dauer der Studie stabil mit einer Verbesserung um -4,1 Punkte (SE 0,76) / -5,7 Punkte (SE 0,76) zu Woche 4, -3,9 Punkte (SE 0,94) / -4,9 Punkte (SE 0,92) zu Woche 8 und -4,5 Punkte (SE 0,94) / -5,2 Punkte (SE 0,92) zu Woche 12 (siehe Abbildung 3). Im gleichen Zeitraum ist nach einer Woche Therapie in der Placebo-Gruppe ein starker Placebo-Effekt zu erkennen, der sich deutlich zu Woche 4, 8 und 12 reduziert; Im Vergleich der Woche 1 zu Baseline liegt mit Placebo eine Reduktion um -3,2 Punkte (SE 0,84), zu Woche 4 eine Reduktion um -2,5 Punkte (SE 0,76), zu Woche 8 eine Differenz von -2,1 Punkte (SE 0,91) und zu Woche 12 eine Differenz von -1,5 Punkten (SE 0,92) vor. Die LSM Differenz zu Placebo beträgt dementsprechend zu Woche 4 mit 75 mg Solriamfetol -1,6 Punkte (95 % KI - 3,8, 0,5) und mit 150 mg Solriamfetol signifikante - 3,2 Punkte</p>	<p>erwachsener Patienten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie auch eine weitere, gemeinsame Fragestellung gegenüber der alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapie Pitolisant bedient. Auch der hierfür vorgelegte indirekte Vergleich der Solriamfetol-Studie 14-002 und der Pitolisant-Studien HARMONY I und HARMONY Ibis über den Brückenkomparator Placebo ist analog der Begründung zum indirekten Vergleich <i>Solriamfetol vs. Modafinil</i> nicht geeignet (zu kurze Studiendauer; keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol bzw. Pitolisant; formal fehlende Auftrennung in die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgegebenen Patientengruppen a und b). Darüber hinaus sind die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien in Hinblick auf die zu untersuchende Patientengruppe für einen indirekten Vergleich auch nicht hinreichend ähnlich.</p> <p>Fazit Patientengruppe a:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie keine relevanten Daten vor. Der G-BA</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(95 % KI - 5,3, -1,1, p = 0,0035) Zu Woche 12 ergibt sich in beiden Verum-Gruppen im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung um -3,0 Punkte (95 % KI - 5,6, - 0,4) / - 3,7 Punkte (95 % KI - 6,3, -1,2) (siehe Abbildung 3). Es ist ersichtlich, dass der Effekt von Solriamfetol über die Studiendauer stabil ist und sich nur aufgrund des Placebo-Effektes in dieser Population zuerst eine leichte Verbesserung des ESS im Vergleich zu Placebo ergibt. Dies verdeutlicht, dass das Symptom der EDS bereits nach einer Dauer von 1 bis 4 Wochen durch Solriamfetol verbessert werden kann.</p>  <p>Abbildung 3: ESS-Gesamtscore an Woche 1, 4, 8 und 12 in der Studie 14-002 (MITT-Population, Population ohne Kataplexie).</p>	<p>betrachtet die dargelegten indirekten Vergleiche insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Solriamfetol ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie nicht belegt.</p> <p><u>Begründung für Patientengruppe b (Erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie):</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p><i>Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Natriumoxybat</i></p> <p>Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer analog zur Patientengruppe a einen indirekten Vergleich (Patientengruppe b: Solriamfetol vs. Natriumoxybat über den Brückenkomparator Placebo) auf Basis von RCTs mit Solriamfetol sowie Natriumoxybat vor. Die vorgelegten RCTs mit Solriamfetol sowie Natriumoxybat, wie auch die auf diesen Studien</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Population mit Kataplexie ist diese zügige Verbesserung des Symptoms der EDS ebenso zu beobachten; Zu Woche 1 verbessert sich der ESS in der 75 mg Gruppe im Vergleich zu Baseline um -3,2 Punkte (SE 0,85) und mit 150 mg Solriamfetol um -4,9 Punkte (SE 0,91). Diese Reduktion des ESS bleibt über die Studiendauer stabil hoch mit 75 mg / 150 mg Solriamfetol mit -2,5 Punkte (SE 0,9) / -5,4 Punkte (SE 0,92) zu Woche 4, -2,9 Punkte (SE 0,88) / -5,3 Punkte (SE 0,89) zu Woche 8 und -3,1 Punkte (SE 0,94) / -5,6 Punkte (SE 0,95) zu Woche 12. In der Placebo-Gruppe ist auch in dieser Population ein starker Placebo-Effekt zu erkennen, der sich über die Dauer der Studie abschwächt. Im Vergleich der Woche 1 zu Baseline beträgt dieser -2,4 Punkte (SE 0,88) und zu Woche 12 beträgt der Effekt -1,8 Punkte (SE 0,93). Aufgrund des starken Placebo Effektes ist der Effekt mit 150 mg Solriamfetol im Vergleich zu Placebo mit einer signifikanten LSM-Differenz von -2,5 Punkten (95 % KI -5,0; 0,0, p = 0,0088) zu Woche 1 geringer als zu Woche 12 mit -3,7 Punkten (95 % KI - 6,4; 1,1; p = 0,0057). Mit 75 mg Solriamfetol ergibt sich im Vergleich zu Placebo zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Differenz; der Effekt wird aber auch hier größer mit -0,6 Punkten (95 % KI -3,1, 1,9) zu Woche 4 und - 1,3 Punkten (95 % KI - 3,9, 1,3) zu Woche 12 (siehe Abbildung 4).</p>	<p>basierenden indirekten Vergleiche sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.</p> <p>So waren die in den RCTs erlaubten Vor- und Begleitmedikation zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit und / oder zur Behandlung der Kataplexien zum Teil unterschiedlich eingeschränkt. Darüber hinaus erfolgte keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol und Natriumoxybat in Abhängigkeit vom Ansprechen. Des Weiteren wiesen die für die indirekten Vergleiche vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigten RCTs im Vergleichsarm eine Studiendauer von 8 Wochen auf und sind folglich zu kurz, um Aussagen zum Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Unabhängig von den zuvor genannten Aspekten sind die vom pharmazeutischen Unternehmer für Patientengruppe b herangezogenen Studien für einen indirekten Vergleich auch nicht ähnlich genug (u.a. unterschiedliche Vor- und Begleitbehandlung der in die Studien eingeschlossenen Patienten).</p> <p><i>Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Pitolisant</i></p>

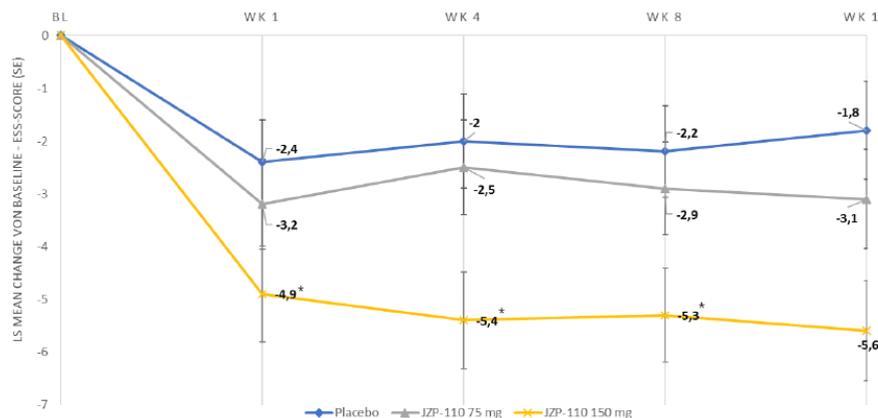


Abbildung 4: ESS-Gesamtscore an Woche 1, 4, 8 und 12 in der Studie 14-002 (mITT-Population, Population mit Kataplexie)

Die Ergebnisse der Studie 14-002 zeigen, dass die EDS mit Solriamfetol zügig behandelt werden kann. Zudem zeigen die Ergebnisse der Langzeitstudie, dass über die weitere Beobachtung bis zu 52 Wochen keine Veränderungen des Effekts, welcher bereits nach 4 Wochen aufgetreten ist, über die weitere Zeit zu beobachten sind.

Die therapie-bedingte, zeitnahe Reduktion des ESS-Werts geht ebenfalls aus Langzeitstudien zu Pitolisant und Modafinil hervor. In der Open-label Harmony III Langzeitstudie zu Pitolisant konnte gezeigt werden, dass die ESS-Abnahme bereits nach dem ersten Behandlungsmonat eintrat, und im Laufe der Behandlungsphase über 12 Monate auf vergleichbaren Niveau blieb (siehe Abbildung 5) [4].

Wie bereits unter der Patientengruppe a beschrieben, hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die von Patientengruppe a und b umfasste Gesamtpopulation erwachsener Patienten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie auch eine weitere, gemeinsame Fragestellung gegenüber der alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapie Pitolisant bedient. Wie bereits für Patientengruppe a begründet wurde, ist auch dieser vorgelegte indirekte Vergleich der Solriamfetol-Studie 14-002 und der Pitolisant-Studien HARMONY I und HARMONY Ibis über den Brückenkompator Placebo nicht für die Nutzenbewertung geeignet (zu kurze Studiendauer; keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol bzw. Pitolisant; formal fehlende Auftrennung in die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgegebenen Patientengruppen a und b). Darüber hinaus sind die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien in Hinblick auf die zu untersuchende Patientengruppe für einen indirekten Vergleich auch nicht hinreichend ähnlich.

Fazit Patientengruppe b:

Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie keine relevanten Daten vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten indirekten Vergleiche insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Solriamfetol ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie nicht belegt.

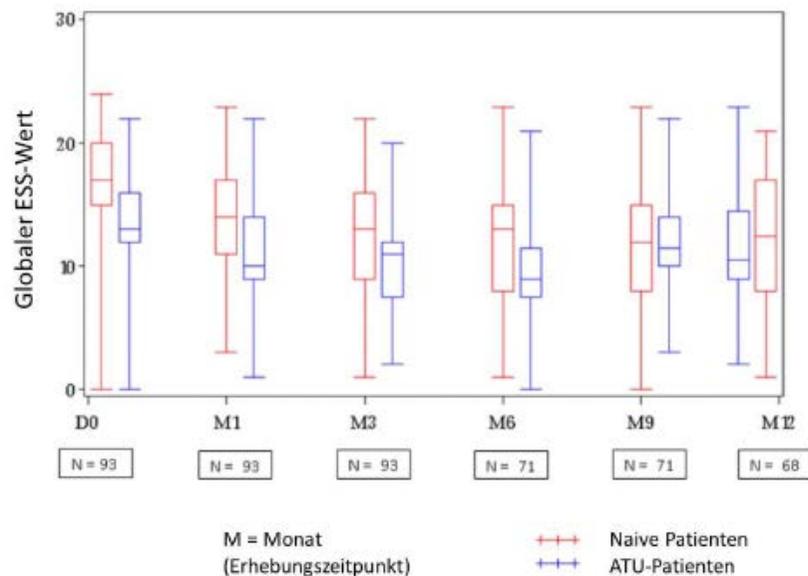


Abbildung 5: Box-Plot der ESS-Werte über die Harmony III Studiendauer (ohne Ersetzung fehlender Werte). Naive Patienten = Therapienaive Patienten; ATU = Autorisation temporaires d'utilisation, verlängerte Behandlung und Nachbeobachtung mit Pitolisant bis zum Markteintritt in Frankreich. Entnommen aus [4]

Auch für Modafinil konnte ein solcher Effekt beobachtet werden. In einer Open-label Langzeitstudie zu Modafinil beschreiben Mitler et al. eine Reduktion der ESS Werte bereits zu Woche 2. Diese bleibt über die Studiendauer von 40 Woche nahezu stabil [14] (siehe Abbildung 6).

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

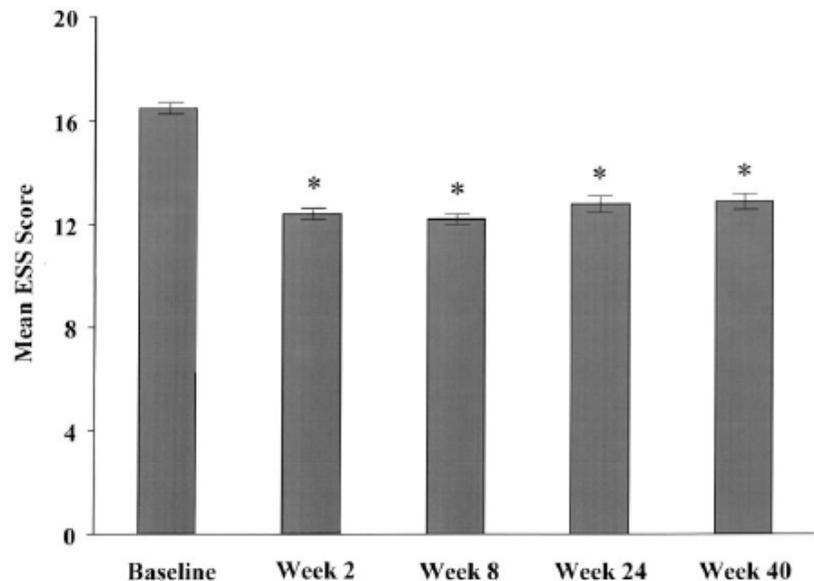


Abbildung 6: Mittlere ESS Werte (± SEM) der Open-label Studie zu Modafinil zu Baseline und zu Woche 2, 8, 24 und 40. * kennzeichnet signifikante Veränderungswerte gegenüber Baseline mit $p < 0,001$. Entnommen aus [14].

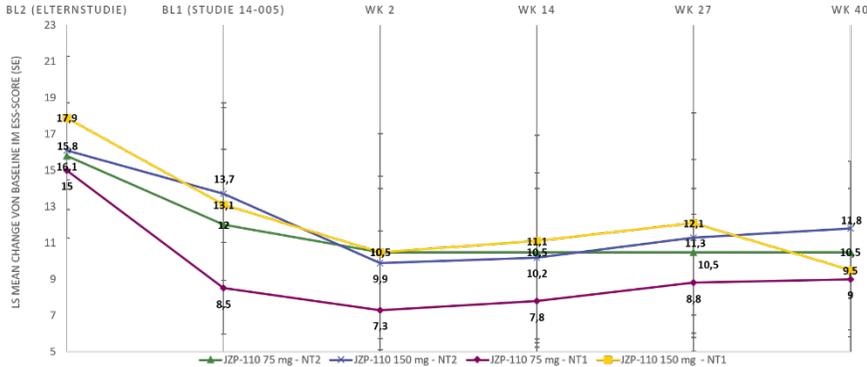
Unabhängig davon legt der pU in den eingereichten Dossiers supportive Daten aus der Langzeitstudie 14-005 vor, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol über eine Dauer von 52 Wochen nachweisen und damit die Ergebnisse aus der pivotalen Studie 14-002 unterstützen. Damit liegen hier Langzeitdaten vor.

In der Langzeitstudie 14-005 wurden mit Solriamfetol vorbehandelte Patienten aus den Elternstudien (u. A. 14-002, ADX-N05-202) rekrutiert und weiterbehandelt bzw. Patienten, die vorher Placebo bekamen, auf Solriamfetol umgestellt. Die Patienten wurden über mehrere Schritte auf die maximal verträgliche Dosis eingestellt. Anhand der Ergebnisse des primären Endpunktes ESS ist erkennbar, dass die Effekte von Solriamfetol auf die EDS der Patienten der beiden Teilpopulation Narkolepsie mit Kataplexie

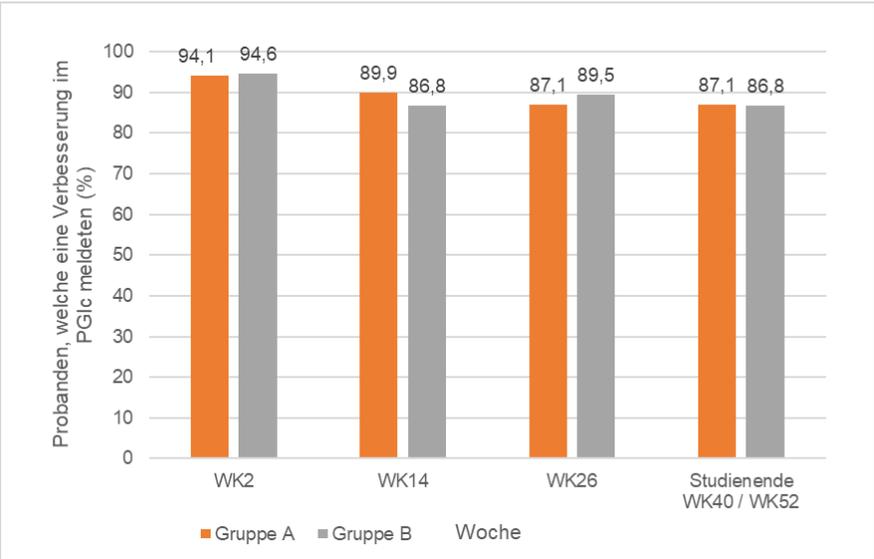
festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen, sowie dem im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens erstellten Addendum des IQWiG zur Dossierbewertung getroffen.

Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten Therapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln.

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>(NT1) und Narkolepsie ohne Kataplexie (NT2), die in den Vorläuferstudien über eine Dauer von 12 Wochen erzielt wurden, über die Studiendauer der Langzeitstudie erhalten bleiben (siehe Abbildung 7). Der Anteil der Patienten, welche eine spürbare Verbesserung des Gesundheitszustandes, gemessen am PGIc angeben, ist in der Gesamtpopulation über die Dauer der Studie stabil hoch. Sowohl Narkolepsie Patienten der Gruppe A (eingeschlossen aus der Studie 14-002) als auch der Gruppe B (eingeschlossen aus den Studien 15-005, ADX-N05 201 oder ADX-N05 202) erfahren gleichermaßen eine hohe Verbesserung im PGIc (siehe Abbildung 8).</p>  <p>Abbildung 7: Veränderung des ESS-Scores gegenüber Baseline nach Studienbesuch (Woche) bei Patienten mit Narkolepsie (mit Kataplexie)</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>[NT1] oder ohne Kataplexie [NT2]) der Gruppe A aus Studie 14-005. BL2 = Baseline der Elternstudie, BL1 = Baseline der Studie 14-005</p>  <table border="1"><thead><tr><th>Woche</th><th>Gruppe A (%)</th><th>Gruppe B (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>WK2</td><td>94,1</td><td>94,6</td></tr><tr><td>WK14</td><td>89,9</td><td>86,8</td></tr><tr><td>WK26</td><td>87,1</td><td>89,5</td></tr><tr><td>Studienende WK40 / WK52</td><td>87,1</td><td>86,8</td></tr></tbody></table> <p>Abbildung 8: Anteil der Narkolepsie-Patienten in der Langzeitstudie 14-005, die eine Verbesserung im PGIC meldeten. Verändert nach Malhotra et al. 2020 [15]</p>	Woche	Gruppe A (%)	Gruppe B (%)	WK2	94,1	94,6	WK14	89,9	86,8	WK26	87,1	89,5	Studienende WK40 / WK52	87,1	86,8	
Woche	Gruppe A (%)	Gruppe B (%)															
WK2	94,1	94,6															
WK14	89,9	86,8															
WK26	87,1	89,5															
Studienende WK40 / WK52	87,1	86,8															

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine zusätzliche Dosis-abhängige Verfolgung der Probanden, welche aus der Studie 14-002 in die Langzeitstudie eingeschlossen worden sind, bestätigt die Wirksamkeit von Solriamfetol über eine Dauer von 40 Wochen in der Gesamtpopulation (siehe Abbildung 9). Alle Probanden, die aus 14-002 übergelaufen sind, und die zuvor mit Solriamfetol behandelt wurden, erfahren, unabhängig davon, ob sie die zuvor verabreichte Dosis beibehalten haben, eine Reduktion der ESS Werte, welche stabil über die Laufzeit der Langzeitstudie gehalten wird. Einhergehend damit, berichten die meisten Patienten in den verschiedenen Dosierungen, unabhängig davon, von welcher Dosierung sie aus der 14-002 Studie kamen, über eine Verbesserung (minimal, stark, sehr stark) des Gesundheitszustandes mittels PG1c zu Woche 40 im Vergleich zu Behandlungsbeginn (Daten siehe Anhang A).</p> <p>Diese Analyse liegt ebenfalls für die Teilpopulationen mit und ohne Kataplexie vor (siehe Anhang A). Die weitere Aufteilung in die Teilpopulation führt zu geringen Patientenzahlen, daher lassen sich nur bedingt Rückschlüsse ziehen. Jedoch ist anzumerken, dass auch diese Analysen den gleichen Trend zeigen wie die Analyse der Gesamtpopulation. Auch in den Teilpopulationen wird bei einer Dosis-abhängigen Verfolgung der Patienten eine stabile Reduktion des ESS Werts über die Zeit beobachtet. Die Analysen der Sicherheitsdaten der Gesamtpopulation und der Teilpopulationen</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

zeigen die gute Verträglichkeit der Therapie mit Solriamfetol (siehe Anhang A).

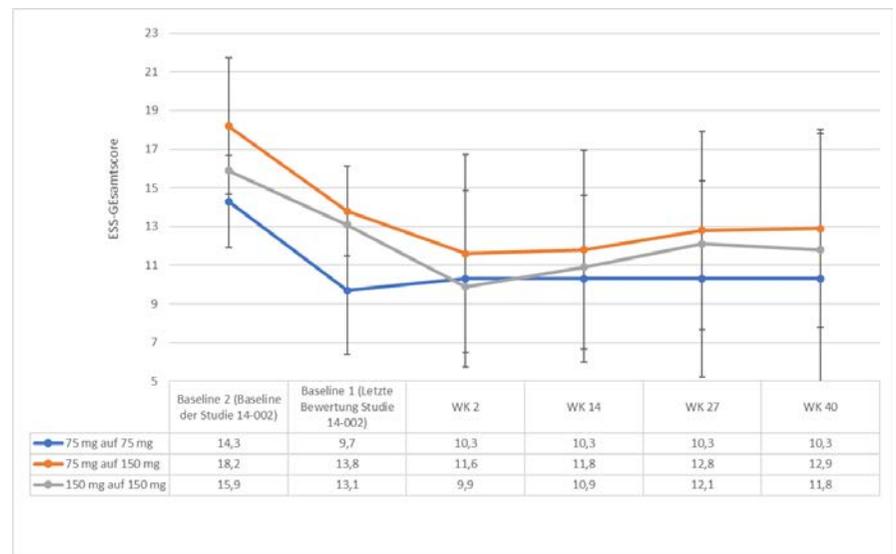


Abbildung 9: Dosis-abhängige Verfolgung der Patienten die aus der Studie 14-002 in die Studie 14-005 übergelassen sind. Dargestellt ist der Verlauf des ESS-Werts der Patienten aus den verschiedenen Dosis-Gruppen der Studie 14-002, aufgeteilt in die Dosierungen, die sie anschließend in der Studie 14-005 erhielten, über eine Zeit von 40 Wochen.

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die in der Studie 14-005, integrierte, 2-wöchige, Placebo-kontrollierte Entzugsphase bestätigt die Wirksamkeit von Solriamfetol, da nach Absetzen eine Erhöhung der ESS-Werte in der Placebo-Gruppe im Vergleich zu Solriamfetol zu beobachten ist.</p> <p>Zudem zeigen die Sicherheitsdaten der Langzeitstudie keine wesentlichen Veränderungen im Vergleich zu den Vorläuferstudien, obgleich die Patienten zu Beginn der Langzeitstudie 14-005 auf die maximal verträgliche Dosis eingestellt wurden. Die meisten Nebenwirkungen treten in den ersten Wochen der Therapie auf und sind von mildem Schweregrad.</p> <p>Die Studiendaten bestätigen die gute Verträglichkeit der Therapie mit Solriamfetol während der gesamten Dauer der Langzeitstudie. In der zweiwöchigen Entzugsphase sind keine Änderungen des Sicherheitsprofils von Solriamfetol nach Absetzen der Therapie erkennbar. In der Gesamtschau der Studiendaten zeigt sich, dass auch eine 24-wöchige, randomisiert kontrollierte Studie zu keinem Evidenzgewinn führen würde. Der pU legt 12 Wochen Daten einer randomisiert, Placebo-kontrollierten Studie vor und bestätigt die Wirksamkeit (und Sicherheit) von Solriamfetol über ein Jahr in einer Langzeitstudie (inklusive 2-wöchigem Entzugsdesign). Es geht aus den beiden Studien deutlich hervor, dass das Symptom der EDS innerhalb von 4 Wochen seinen max. Wert in der jeweiligen Dosierung erreicht. Im Vergleich zu Baseline ergibt sich eine deutliche Reduktion der ESS mit 75 mg / 150 mg Solriamfetol in NT1</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit -2,9 Punkten [SE 0,88] / -5,3 Punkten [SE 0,89] sowie in NT2 mit -4,1 Punkte [SE 0,76] / -5,7 Punkte [SE 0,76]. Diese Verbesserung wird stabil über die Zeit der drei-monatigen Studie 14-002 gehalten und ist auch in der Langzeitstudie stabil.</p> <p>Aus Sicht des pU ist in der Gesamtschau für das Indikationsgebiet von Solriamfetol - die Behandlung der EDS bei Narkolepsie - die Studiendauer von 8 bzw. 12 Wochen aus den folgenden Gründen für die Nutzenbewertung adäquat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mit Solriamfetol wird das Symptom der EDS und nicht die Ursache der chronische Erkrankung Narkolepsie behandelt • Die Ergebnisse der Studie 14-002 zeigen, dass die EDS schon nach einer kurzen Dauer von 1-4 Wochen Therapie mit Solriamfetol reduziert und über die Dauer der Studie von 12 Wochen stabil bleibt • Die Langzeitdaten aus der Studie 14-005 bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol über die Dauer von 52 Wochen • Den Effekt der frühzeitigen Reduktion und der Erhaltung der Reduktion über einen Zeitraum bis zu einem Jahr bestätigen ebenfalls die Ergebnisse aus Langzeitstudien zu Pitolisant und Modafinil • Die Studiendauer von 8 Wochen wurde für Pitolisant in der Nutzenbewertung vom G-BA akzeptiert 	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S.4, Zeile 17-19</p> <p>S. 14 ab Zeile 30</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Die folgenden Ausführungen in der Nutzenbewertung zur Thematik der Dosierung von Solriamfetol werden aus Sicht des pU kommentiert, da sie die Sachlage nicht korrekt widerspiegeln:</p> <p>„Zudem war entgegen den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformationen in den Studien keine patientenindividuelle Doseinstellung von Solriamfetol [...] gegeben.</p> <p>Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis 75 mg/Tag und kann frühestens nach 3 Tagen von 75 mg auf die zugelassene Höchstdosierung von 150 mg titriert werden.</p> <p>Patientinnen und Patienten im 75-mg-Arm sind potenziell unterversorgt, während Patientinnen und Patienten im 150-mg-Arm forciert auf die zugelassene Höchstdosierung titriert wurden.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das Dosierungsschema in der Studie 14-002 ist aus Sicht des pU für den Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Solriamfetol v. A. bezüglich der Eignung für einen indirekten Vergleich geeignet. Zudem sollte die Fachinformation mit vollständigem Wortlaut berücksichtigt werden:</p> <p>Laut Fachinformation von Sunosi® beträgt die empfohlene Anfangsdosis 75 mg / Tag. Bei Patienten mit stärker ausgeprägter Schläfrigkeit kann eine Anfangsdosis von 150 mg in Betracht</p>	<p>vgl. Kommentierung S.50 ff.</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gezogen werden, wenn es klinisch angezeigt ist. Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis durch Verdoppelung im Abstand von mindestens 3 Tagen auf eine höhere Dosisstärke titriert werden; die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 150 mg einmal täglich [1].</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Der pU stimmt zu, dass in der Fachinformation zu Sunosi® eine Dosierung von entweder 75 mg oder 150 mg empfohlen wird. Patienten können nach frühestens 3 Tagen von 75 mg auf 150 mg angepasst werden. Demnach handelt es sich um eine „kann“-Regelung und nicht um eine vorgegebene „muss“-Titration auf die höhere Dosis.</p> <p>Weiterhin wird in der Fachinformation zu Solriamfetol ausgeführt, dass bei Patienten mit einer schweren EDS bei Narkolepsie eine Startdosis von 150 mg Solriamfetol verabreicht werden kann [1]. Insgesamt handelt es sich in dem Indikationsgebiet nicht um eine klassische Dosiseinstellung / Titration für jeden Patienten nach einem vorgegebenen Schema, wie in der Nutzenbewertung ausgeführt. Die Patienten können auf eine höhere Dosis titriert werden; Patienten mit schwerer EDS können auch direkt mit der 150 mg Dosis beginnen.</p> <p>Im Prinzip legt die Fachinformation nahe, dass Patienten mit einem geringeren EDS Schweregrad / besseren Ansprechen mit der</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>niedrigeren Dosis behandelt werden können und Patienten mit höherem Schweregrad / geringerem Ansprechen die höhere Dosis erhalten können. Ein Ansprechen auf die Therapie ist in dieser Indikation im klinischen Alltag nicht klar definiert.</p> <p>In der Behandlung der Narkolepsie ist es die Intention die Symptome entsprechend der Störungswahrnehmung des Patienten zu behandeln [16]. Dementsprechend gibt es auch keinen bestimmten Zielwert (z. B. des ESS oder MWT) der erreicht werden soll/muss, sondern die Verbesserung des Gesundheitszustandes bzw. der Störungswahrnehmung des Betroffenen steht im Vordergrund. Da die Symptomatik der EDS unterschiedlich ausgeprägt sein kann, gibt es bei allen zugelassenen Medikamenten zur Behandlung der Narkolepsie verschiedene Dosierungen, die in den jeweiligen Studien unter Beibehaltung einer festen Dosis auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit getestet wurden. Um die Wirksamkeit einer Dosis zu testen, muss diese auch über einen adäquaten Zeitraum unter kontrollierten Bedingungen beibehalten werden.</p> <p>Die pivotale Studie 14-002 zu Solriamfetol ist entsprechend der Ziele der Behandlung des Symptoms EDS bei Narkolepsie keine „treat to target“ Studie, bei der ein bestimmter Zielwert erreicht werden sollte. Das Erreichen eines Zielwertes wird auch nicht durch die Fachinformation nahegelegt.</p> <p>In der Studie 14-002 wurden beide zugelassenen Dosierungen an nahezu identischen Patientenkollektiven getestet, wobei der</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schweregrad mittels CGIs von „mildly ill“ bis zu „extremely ill“ eingeschätzt worden ist (Baseline characteristics). Die beiden festen Dosierungen belegen die dosis-abhängige Wirksamkeit von Solriamfetol in vergleichbaren Populationen, so dass ein Vergleich gegenüber der Kontrollgruppe „Placebo“ unter kontrollierten Bedingungen möglich war.</p> <p>Aus Sicht des pU ist die Studie 14-002 geeignet, um die Wirksamkeit/ Sicherheit von Solriamfetol nachzuweisen. In die Studie waren Patienten mit verschiedenen Schweregraden der EDS, aber im Median mit hohen ESS-Werten eingeschlossen (Baseline-ESS im Median 17-18 Punkte, der einer schweren EDS entspricht (11-12 Punkte = mild, 13-15 Punkte = moderat, 16-24 Punkte = schwer [17]). Die eingeschlossenen Probanden wurden auf die Studienarme Placebo, 75 mg Solriamfetol und 150 mg Solriamfetol randomisiert. Das Design mit den verschiedenen, festen Dosierungen wurde gewählt, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Nebenwirkungen in vergleichbaren Populationen zu überprüfen.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie 14-002 belegen die Wirksamkeit/Sicherheit von Solriamfetol in den verschiedenen Dosierungen. Im klinischen Alltag <u>kann</u> die Dosierung nach Wirksamkeit bzw. Störungswahrnehmung der Betroffenen / Maßgabe des Arztes entsprechend angepasst werden, wie auch in der Fachinformation empfohlen. Eine Hochtitration wird</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entsprechend der Fachinformation nicht notwendig, wenn der Patient sich gut behandelt fühlt.</p> <p>Zudem bietet die Studie 14-002 mit diesem Design die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs mit den vom G-BA bestimmten zVTs Modafinil, Pitolisant und Natriumoxybat. So wurden z. B. in den Studien zu Natriumoxybat (SXB) ebenfalls feste Dosierungen eingesetzt, die über einen Zeitraum von insgesamt 8 Wochen verabreicht wurden. Aufgrund der 8-wöchigen Studiendauer der SXB-Studien wurden im eingereichten Nutzendossier die 8 Wochen Daten von Solriamfetol für einen fairen indirekten Vergleich herangezogen. Ausschließlich aufgrund des ähnlichen Studiendesigns mit der festen Dosis ergibt sich erst die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs, welches den Vergleich der Wirksamkeit/Sicherheit der beiden Wirkstoffe ermöglicht.</p> <p>Das in der Nutzenbewertung angeführte Argument, dass Patienten im 75 mg Arm unterversorgt sein könnten, ist aus Sicht des pU nicht tragfähig, da weder in der Fachinformation noch in den Studien ein optimales Ansprechen oder eine optimale Dosierung im Hinblick auf ein therapeutisches Ziel angestrebt werden. Die Ergebnisse der Studie 14-002 zeigen darüber hinaus, dass Patienten, welche auf die 75 mg Dosis Solriamfetol randomisiert waren, nicht potenziell unterversorgt sind. In der Studie haben sowohl Patienten in der 75 mg als auch in der 150 mg Gruppe in den jeweiligen Teilpopulation mit / ohne Kataplexie eine signifikante und klinisch</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>relevante Verbesserung des PGlc und/oder des ESS erfahren (siehe Tabelle 2 und Tabelle 4). Bei Probanden ohne Kataplexie verbessert sich die EDS sowohl mit 75 mg, als auch mit 150 mg Solriamfetol im Vergleich zu Placebo signifikant und klinisch relevant um mindestens 3 Punkte zu Studienende (75 mg JZP-110: -3,0 [95 % KI -5,6; -0,4] p = 0,0241; 150 mg JZP-110: -3,7 [95 % KI -6,3; -1,2] p = 0,005). In der Teilpopulation mit Kataplexie wurde dies ebenfalls mit der Dosis 150 mg erreicht mit einer Differenz von -3,7 Punkten ([95 % KI -6,4; -1,1], p = 0,0057). Ein signifikanter Anteil in den Teilpopulation meldete im Vergleich zu Placebo in beiden Dosisgruppen eine klinisch relevante Verbesserung (d. h. eine starke oder sehr starke Verbesserung) im PGlc (siehe Abbildung 10 und Abbildung 11).</p> <p>Etwa die Hälfte der Patienten ohne Kataplexie, die mit Solriamfetol behandelt wurden, erreichten mindestens eine Verbesserung auf ≤ 10 Punkten im ESS, was einem Normalwert entspricht (75 mg Gruppe, 41,7 % p = 0,0152; 150 mg 53,8 % p = 0,0059 [vs. Placebo]). In der Population mit Kataplexie erreichten mit Solriamfetol im Vergleich zu Placebo ein mehr als doppelt so hoher Anteil eine Verbesserung auf ≤ 10 Punkte im ESS mit 150 mg Solriamfetol (38,5 %) vs. Placebo (19,2 %). Da die Probanden mit Kataplexie von einem höheren ESS-Ausgangswert von im Median 18,0 Punkten im Vergleich zur Population ohne Kataplexie mit im Median 16-17 Punkten starteten, fällt der Anteil an Respondern hier vermutlich geringer aus.</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

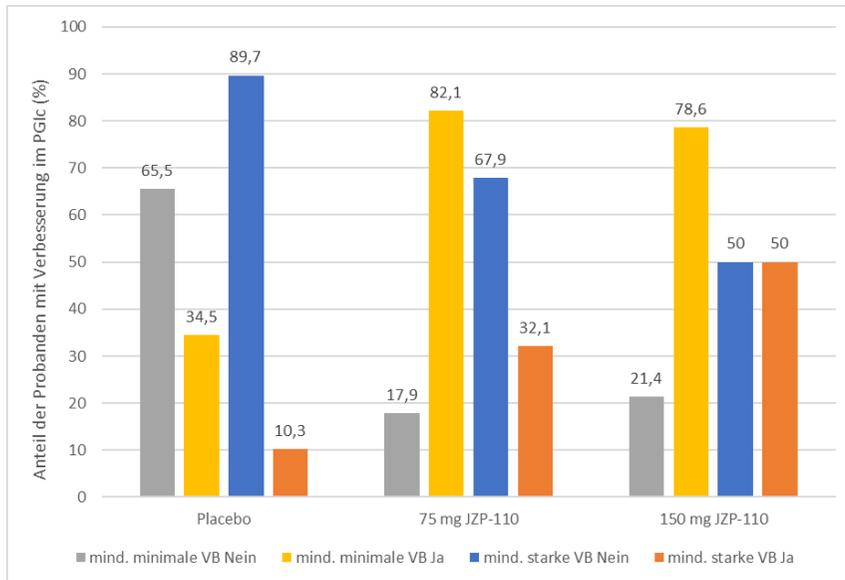


Abbildung 10: Prozentsatz der Probanden (MITT-Population, Population ohne Kataplexie), welche an Woche 12 eine klinisch relevante (starke oder sehr starke Verbesserung) Verbesserung (VB) mittels PGIC und Anteil der Probanden, die mindestens eine minimale Verbesserung mittels PGIC angaben.

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

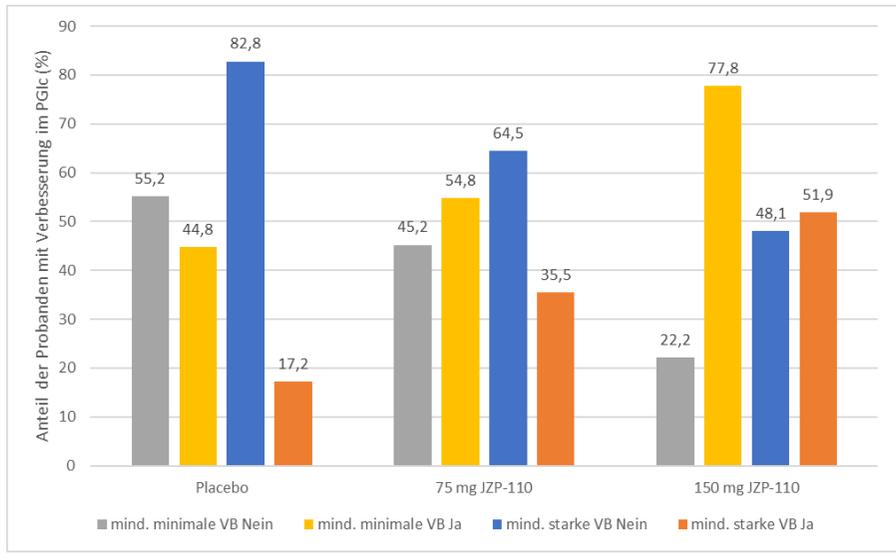


Abbildung 11: Prozentsatz der Probanden (MITT-Population, Population mit Kataplexie), welche an Woche 12 eine klinisch relevante (starke oder sehr starke Verbesserung) Verbesserung mittels PGIC angaben und Anteil der Probanden, die mindestens eine minimale Verbesserung mittels PGIC angaben.

Solriamfetol erreicht eine klinisch relevante Verbesserung des ESS (anhand des MID von 3 Punkten) und der Gesundheitszustand wird, gemessen am PGIC durch beide Dosierungen klinisch relevant

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verbessert. Die anderen verfügbaren Behandlungsoptionen vermögen diese Verbesserung der EDS nicht zu erreichen. Mit Pitolisant wird über eine Reduktion um -2,8 Punkte [95 % KI -5,3; -0,2] vs. Placebo berichtet [4]. Ähnliche Differenzen vs. Placebo werden unter Therapie mit Modafinil (-2,87 [95 % KI -3,58; -2,16]) und Natriumoxybat (-2,81 [95 % KI -4,13; -1,49]) aus systematischen Reviews berichtet [8, 9].</p> <p>Bei Patienten mit schwerer EDS kann laut Fachinformation die Einstellung auf 150 mg Solriamfetol direkt zu Beginn der Therapie erwogen werden [1]. Weiterführende Analysen aus der Studie 14-002 legen nahe, dass Patienten mit einer schweren EDS (ESS \geq 17 Punkte) prinzipiell auch mit der 75 mg Dosis behandelt werden können und eine Verbesserung der EDS um LS Mean -4,03 Punkte (SE 0,801) zu Woche 12 erfahren, sowie sich gemessen am patienten-berichteten PGlc ein signifikanter Anteil der Patienten besser fühlt ($p = 0,0041$). Mit der 150 mg Dosis wird eine noch stärkere Verbesserung des ESS und des Anteils der Patienten mit Verbesserung im PGlc berichtet als mit der 75 mg Dosis (siehe Tabelle 6 und Tabelle 7). Daher erscheint die Empfehlung in der Fachinformation, die von der EMA festgelegt wurde, plausibel, definiert aber keine Notwendigkeit, solange sich Patienten gut behandelt fühlen.</p> <p>Zudem ergibt sich aus den hier gezeigten Ergebnissen, dass sich Patienten mit einer schweren EDS (ESS \geq 17) mit 75 mg Solriamfetol</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
	<p>auch schon bei einer im Vergleich zu Placebo nicht signifikanten Reduktion von -2,15 Punkten (95 % KI -4,7; 0,41) gleichzeitig gemessen am PGIC ein signifikanter Anteil der Patienten sich besser fühlt (68,6 % vs. 34,3 %, p = 0,0041). Demnach ist die Entscheidung für eine höhere Dosis nicht eindeutig anhand der Verbesserung des ESS zu treffen, da sich Patienten auch mit 75 mg und einer geringeren Reduktion des ESS schon signifikant besser fühlen.</p> <p>Tabelle 7: Primäre Analyse des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 12 in der Subpopulation mit schwerer EDS (ESS ≥ 17) vs. moderater /milder Grade (ESS < 17) (mITT-Population)</p> <table border="1" data-bbox="293 922 1169 1390"> <thead> <tr> <th>Woche 12</th> <th>Placebo</th> <th>75 mg JZP-110</th> <th>150 mg JZP-110</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Baseline ESS Gesamtscore < 17</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>23</td> <td>24</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>LS Mean (SE)</td> <td>-0,56 (0,92)</td> <td>-3,05 (0,958)</td> <td>-3,42 (0,948)</td> </tr> <tr> <td>LS Mean Differenz (95 % KI)</td> <td></td> <td>-2,49 (-5,12; 0,14)</td> <td>-2,86 (-5,51; -0,21)</td> </tr> <tr> <td>p-Wert</td> <td></td> <td>0,0634</td> <td>0,0350</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Baseline ESS Gesamtscore ≥ 17</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>LS Mean (SE)</td> <td>-2,21 (0,914)</td> <td>-4,35 (0,916)</td> <td>-6,84 (0,908)</td> </tr> <tr> <td>LS Mean Differenz (95 % KI)</td> <td></td> <td>-2,15 (-4,7; 0,41)</td> <td>-4,63 (-7,09; -2,08)</td> </tr> </tbody> </table>	Woche 12	Placebo	75 mg JZP-110	150 mg JZP-110	Baseline ESS Gesamtscore < 17				N	23	24	22	LS Mean (SE)	-0,56 (0,92)	-3,05 (0,958)	-3,42 (0,948)	LS Mean Differenz (95 % KI)		-2,49 (-5,12; 0,14)	-2,86 (-5,51; -0,21)	p-Wert		0,0634	0,0350	Baseline ESS Gesamtscore ≥ 17				N	35	35	33	LS Mean (SE)	-2,21 (0,914)	-4,35 (0,916)	-6,84 (0,908)	LS Mean Differenz (95 % KI)		-2,15 (-4,7; 0,41)	-4,63 (-7,09; -2,08)	
Woche 12	Placebo	75 mg JZP-110	150 mg JZP-110																																							
Baseline ESS Gesamtscore < 17																																										
N	23	24	22																																							
LS Mean (SE)	-0,56 (0,92)	-3,05 (0,958)	-3,42 (0,948)																																							
LS Mean Differenz (95 % KI)		-2,49 (-5,12; 0,14)	-2,86 (-5,51; -0,21)																																							
p-Wert		0,0634	0,0350																																							
Baseline ESS Gesamtscore ≥ 17																																										
N	35	35	33																																							
LS Mean (SE)	-2,21 (0,914)	-4,35 (0,916)	-6,84 (0,908)																																							
LS Mean Differenz (95 % KI)		-2,15 (-4,7; 0,41)	-4,63 (-7,09; -2,08)																																							

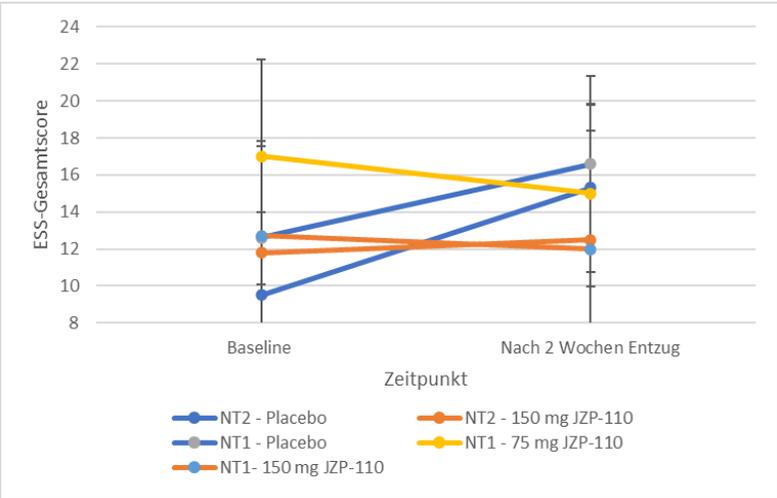
Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																																	
	<table border="1"> <tr> <td>N</td> <td></td> <td>0,0994</td> <td>0,0005</td> </tr> </table> <p>ESS = Epworth Sleepiness Scale; KI = Konfidenzintervall; LS = Least Squares; N = Anzahl der Probanden; mITT = modified intention to treat; SE = Standardfehler; Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.2.2.3</p> <p>Tabelle 8: Primäre Analyse des Anteils der Patienten mit Verbesserung im PGlc von Baseline zu Woche 12 in der Subpopulation mit schwerer EDS (ESS ≥ 17) vs. moderater /milder Grade (ESS < 17)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Woche 12 – Probanden mit Verbesserung im PGlc</th> <th>Placebo</th> <th>75 mg JZP-110</th> <th>150 mg JZP-110</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Baseline ESS Gesamtscore < 17</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>23</td> <td>24</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>Ja (%)</td> <td>11 (47,8)</td> <td>16 (66,7)</td> <td>14 (63,6)</td> </tr> <tr> <td>Nein (%)</td> <td>12 (52,2)</td> <td>8 (33,3)</td> <td>8 (36,4)</td> </tr> <tr> <td>Prozentuale Differenz (%) zu Placebo (95 % KI)</td> <td></td> <td>18,8 (-8,95; 46,63)</td> <td>15,8 (-12,84; 44,46)</td> </tr> <tr> <td>p-Wert</td> <td></td> <td>0,1916</td> <td>0,2860</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Baseline ESS Gesamtscore ≥ 17</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>Ja (%)</td> <td>12 (34,3)</td> <td>24 (68,6)</td> <td>29 (87,9)</td> </tr> <tr> <td>Nein (%)</td> <td>23 (65,7)</td> <td>11 (31,4)</td> <td>4 (12,1)</td> </tr> </tbody> </table>	N		0,0994	0,0005	Woche 12 – Probanden mit Verbesserung im PGlc	Placebo	75 mg JZP-110	150 mg JZP-110	Baseline ESS Gesamtscore < 17				N	23	24	22	Ja (%)	11 (47,8)	16 (66,7)	14 (63,6)	Nein (%)	12 (52,2)	8 (33,3)	8 (36,4)	Prozentuale Differenz (%) zu Placebo (95 % KI)		18,8 (-8,95; 46,63)	15,8 (-12,84; 44,46)	p-Wert		0,1916	0,2860	Baseline ESS Gesamtscore ≥ 17				N	35	35	33	Ja (%)	12 (34,3)	24 (68,6)	29 (87,9)	Nein (%)	23 (65,7)	11 (31,4)	4 (12,1)	
N		0,0994	0,0005																																															
Woche 12 – Probanden mit Verbesserung im PGlc	Placebo	75 mg JZP-110	150 mg JZP-110																																															
Baseline ESS Gesamtscore < 17																																																		
N	23	24	22																																															
Ja (%)	11 (47,8)	16 (66,7)	14 (63,6)																																															
Nein (%)	12 (52,2)	8 (33,3)	8 (36,4)																																															
Prozentuale Differenz (%) zu Placebo (95 % KI)		18,8 (-8,95; 46,63)	15,8 (-12,84; 44,46)																																															
p-Wert		0,1916	0,2860																																															
Baseline ESS Gesamtscore ≥ 17																																																		
N	35	35	33																																															
Ja (%)	12 (34,3)	24 (68,6)	29 (87,9)																																															
Nein (%)	23 (65,7)	11 (31,4)	4 (12,1)																																															

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<table border="1" data-bbox="293 528 1167 810"> <tr> <td>Prozentuale Differenz (%) zu Placebo (95 % KI)</td> <td></td> <td>34,3 (12,29; 56,28)</td> <td>53,6 (34,32; 72,86)</td> </tr> <tr> <td>P-Wert</td> <td></td> <td>0,0041</td> <td>< 0,0001</td> </tr> </table> <p>ESS = Epworth Sleepiness Scale; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Probanden; mITT = modified intention to treat; SE = Standardfehler;</p> <p>Hinweis: Die Analyse des PGlc umfassen diejenigen, die von einer sehr starken, starken oder minimalen Verbesserung berichten.</p> <p>Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.3.2.5</p> <p>Über dies hinaus wurden die Patienten in der Langzeitstudie 14-005 entsprechend der Fachinformation nach Ansprechen individuell auf die höchstmögliche Solriamfetol-Dosis eingestellt; Die Fachinformation sieht keinen bestimmten Zeitraum für die Ermittlung der Wirksamkeit / Verträglichkeit vor, nach dem auf eine höhere / niedrigere Dosis eingestellt werden sollte. Als frühesten möglichen Zeitpunkt wird der Zeitraum von 3 Tagen genannt. Aus der Sicht von Jazz Pharmaceuticals sind 12 Wochen adäquat um die Wirksamkeit / Verträglichkeit der verschiedenen Dosen zu ermitteln, um dann patientenindividuell einzustellen, wie in der offenen Langzeitstudie 14-005 abgebildet. Die in der Langzeitstudie integrierte, 2-wöchige, Placebo-kontrollierte Entzugsphase bestätigt die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol zusätzlich. Nach Entzug von Solriamfetol in der Placebo-kontrollierten Phase steigt der ESS-Wert in beiden Teilpopulationen mit Placebo deutlich an mit einer</p>	Prozentuale Differenz (%) zu Placebo (95 % KI)		34,3 (12,29; 56,28)	53,6 (34,32; 72,86)	P-Wert		0,0041	< 0,0001		
Prozentuale Differenz (%) zu Placebo (95 % KI)		34,3 (12,29; 56,28)	53,6 (34,32; 72,86)								
P-Wert		0,0041	< 0,0001								

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Veränderung von im Mittel +5,8 Punkten (SD 3,93) bei Patienten ohne Kataplexie und +4,0 Punkten (SD 4,66) bei Patienten mit Kataplexie, während die Patienten mit Beibehaltung der Solriamfetol-Therapie kaum eine Änderung im ESS zeigen (siehe Abbildung 12).</p>  <p>Abbildung 12: ESS-Gesamtscore während der 2-wöchigen, Placebo-kontrollierten Entzugsphase in der Population ohne Kataplexie (NT2) und mit Kataplexie (NT1). Hinweis: In der NT2-Population wurden keine Probanden zur Beibehaltung der 75 mg Dosis randomisiert.</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine zusätzliche dosis-abhängige Analyse der Patienten, die aus 14-002 in die Studie 14-005 übergelaufen sind, zeigt, dass Patienten die von 75 mg (Dosis in 14-002) auf 150 mg (Dosis in 14-005) hochtitriert wurden, keine weitere klinisch relevante Verbesserung des ESS in der Langzeitbetrachtung durch die erhöhte Dosis erfahren im Vergleich zu Patienten, welche die 150 mg Dosis beibehalten haben. Zu Woche 40 erreichen Patienten, welche die 150 mg Dosis beibehalten haben im Vergleich zu Baseline der Studie 14-005 eine Reduktion des ESS um -1,4 Punkte (SD 4,91), während Patienten mit Erhöhung der Dosis von 75 mg auf 150 mg eine Reduktion des ESS um -0,9 Punkte (SD 5,48) zu Woche 40 im Vergleich zu Baseline der Studie 14-005 erfahren (siehe Abbildung 13). Patienten der 75 mg Gruppe, die in der Studie 14-005 auf die höhere Dosis titriert wurden, hatten einen höheren Ausgangswert des ESS in der Studie 14-002 mit 18,2 Punkten (SD 4,1) als Patienten, welche die 75 mg Dosis beibehalten haben mit 14,3 Punkten (SD 3,51). Diese schwer erkrankten Patienten erfahren im Vergleich der Woche 40 der Studie 14-005 zu Baseline der Studie 14-002 eine fast gleich starke Verbesserung wie die Patienten, welche die 150 mg Dosis beibehalten haben mit -5,3 Punkten (SD 4,89) vs. -4,1 Punkten (SD 3,74). Dies bestätigt, dass die Titration keinen Langzeiteffekt auf das Ausmaß der Reduktion des ESS hat und Patienten mit schwerer EDS direkt mit der 150 mg Dosis behandelt werden können.</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zugleich bestätigen zusätzliche Analysen zum PGlc, dass es in der Gruppe, die von 75 mg auf 150 mg titriert wurde und denen, welche die 150 mg Dosis beibehalten haben: In beiden Gruppen verbessert sich bei einem Großteil der Patienten der Gesundheitszustand klinisch relevant gemessen am PGlc in ähnlichem Maße (siehe Anhang A). Diese zusätzlichen Analysen bestätigen, dass Patienten mit der 75 mg Dosis Solriamfetol gut behandelt werden können und eine direkte Behandlung mit 150 mg bei schwerer EDS angezeigt sein kann.</p>	

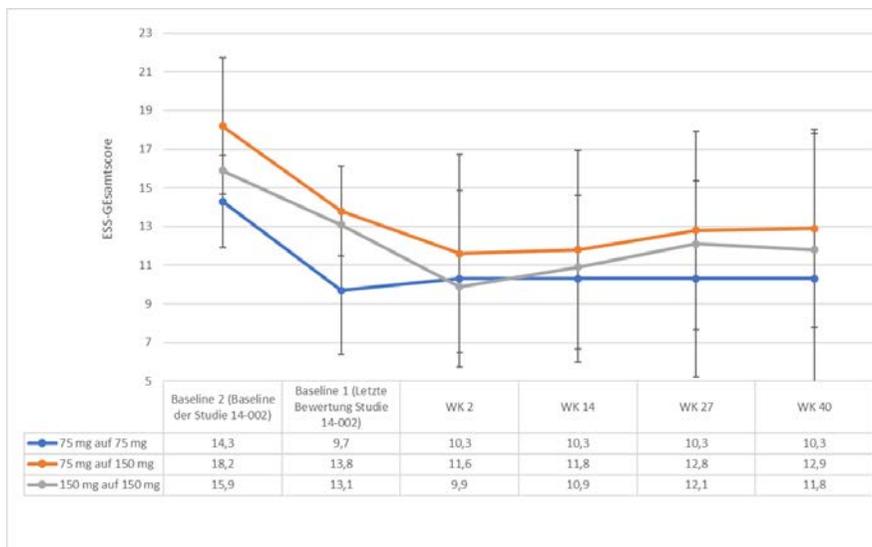


Abbildung 13: Dosis-abhängige Verfolgung der Patienten, die aus der Studie 14-002 in die Studie 14-005 übergelaufen sind. Dargestellt ist der Verlauf des ESS-Werts der Patienten aus den verschiedenen Dosis-Gruppen der Studie 14-002, aufgeteilt in die Dosierungen, die sie anschließend in der Studie 14-005 erhielten, über eine Zeit von 40 Wochen.

Insgesamt ergibt sich aufgrund der dargelegten Argumente keine Grundlage für die Ablehnung der Studiendaten aufgrund des in der Studie 14-002 gewählten Dosierungsschemas zu Solriamfetol. Nur basierend auf diesem Schema ergibt sich die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs zu den vom G-AB bestimmten zVTs, die ein ähnliches Studiendesign gewählt haben. Aus dem indirekten Vergleich lassen sich wichtige und wertvolle Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit der Wirkstoffe ableiten. Aus Sicht des pU sind die Studiendaten aus der pivotalen Studie 14-002 geeignet, um für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden.

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.14, Zeile 15-16	<p><u>Anmerkung:</u> Zu den Ausführungen in der Nutzenbewertung zur Eignung der Studien zu Natriumoxybat wird im folgenden Abschnitt Stellung genommen:</p> <p>„Entgegen der Empfehlung der Fachinformation von Natriumoxybat [33] waren in beiden Studien keine Dosisanpassungen je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit vorgesehen. Die Patientinnen und Patienten hatten somit ein potenziell höheres Risiko für Nebenwirkungen. In der Fachinformation wird z. B. explizit darauf hingewiesen, dass Natriumoxybat eine Atemdepression verursachen kann.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In den Studien zu Natriumoxybat (SXB) waren entgegen der Fachinformation keine Dosisanpassungen vorgesehen, trotz dessen eignen sich die Studien zu SXB für den indirekten Vergleich zu Solriamfetol aufgrund eines ähnlichen Studiendesigns, welches auch die feste Dosierung betrifft. Ein potenziell höheres Risiko für Nebenwirkungen aufgrund einer festen Dosis kann aus Sicht des pU anhand der Angaben in der Fachinformation nicht abgeleitet werden.</p> <p><u>Begründung:</u></p>	vgl. Kommentierung S. 50 ff.

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Natriumoxybat ist zugelassen zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie bei erwachsenen Patienten. In der Fachinformation wird die Dosisanpassung empfohlen nach Wirksamkeit/ Verträglichkeit: „Die Dosis <u>kann</u> bis zum Eintritt der Wirkung unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Verträglichkeit bis auf maximal 9 g/Tag, verteilt auf zwei gleich große Dosen von 4,5 g/Dosis, erhöht werden. Dabei sollte die Dosisanpassung (auf- oder abwärts) in Dosierungsschritten von 1,5 g/Tag (d. h. 0,75 g/Dosis) erfolgen.“ [18]</p> <p>Laut Fachinformation zu SXB wird generell bei der Einnahme vor der Gefahr der Atemdepression gewarnt. Bereits ab 4,5 g wurde bei einem Probanden diese Symptomatik beobachtet; es wird ausschließlich bei Überschreiten der Dosis von 9 g/Tag vor schweren Symptomen gewarnt [18]. Daher ist basierend auf der Fachinformation zu SXB nicht abzuleiten, dass mit einer forcierten Titration auf die Dosis 9 g/Tag ein erhöhtes Risiko für eine Atemdepression oder andere Nebenwirkungen besteht.</p> <p>Die Titration von SXB wurde in der Studie OMC-SXB-15 gemäß der Fachinformation vorgenommen. In den SXB-Studienarmen wurden die Patienten forciert auf die vorgesehene maximale Dosis titriert (4,5 g, 6 g oder 9 g /Tag SXB). Anhand der Studienergebnisse aus OMC-SXB-15 ist zu erkennen, dass die forcierte Titration auf 6 g /</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tag bzw. 9 g / Tag ein ausgewogenes Schaden-Nutzenprofil aufweist und daher gerechtfertigt ist:</p> <p>In der Studie OMC-SXB-15 traten sowohl unter der Gabe von 9 g SXB als auch mit 6 g SXB Nebenwirkungen wie Übelkeit und Schwindel in erhöhter Inzidenz auf. Durch die höhere Dosis ergibt sich aber auch eine verbesserte Wirksamkeit auf die EDS und die Kataplexien [19, 20]. Aus Sicht des pU erscheint es daher gerechtfertigt unter Abwägung des Nutzen-/Schadensprofils auch auf die höhere Dosis zu titrieren. Zudem sind alle eingesetzten Dosierungen zugelassen.</p> <p>In der Population der Studie waren Probanden mit einem höheren Schweregrad der Narkolepsie eingeschlossen, was anhand des Einschlusskriteriums einer Mindestanzahl an Kataplexie-Attacken (täglich innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn) und des Baseline CGIs (43,1 – 51,1 % „Markedly ill“) ersichtlich ist [20]. Da durch die beiden Dosen 6 g und 9 g SXB eine dosisabhängige, signifikante Verbesserung des ESS und der Kataplexie-Attacken im Vergleich der Baseline zu Woche 8 in der Studie erreicht wurde [19, 20], erscheinen die Patienten mit der niedrigeren Dosis von 6 g nicht potenziell unterversorgt. Auch die Einschätzung des Prüfarztes mittels CGIc fiel nach 8-wöchiger Studiendauer in beiden im indirekten Vergleich betrachteten Studienarmen (6 g und 9 g SXB pro Tag) im Vergleich zu Placebo signifikant besser aus (siehe Abbildung 13) [19].</p>	

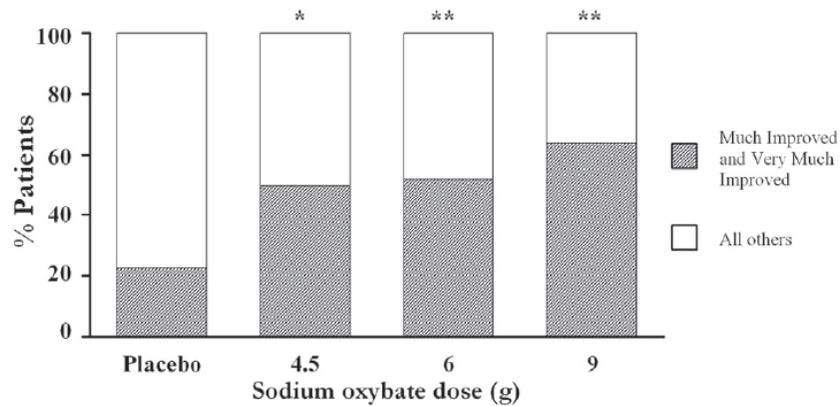


Abbildung 14: Die Patienten, die als stark verbessert und sehr stark verbessert beurteilt wurden, umfassten 50,0 %, 51,7 % und 63,8 % der Patienten, die 4,5 g, 6,0 g bzw. 9,0 g Natriumoxybat erhielten. Diese Verbesserungen waren signifikant größer als bei den mit Placebo behandelten Patienten, die von einer 22,0 %-igen Verbesserung berichteten. * bezeichnet $p = 0,001$ und ** bezeichnet $p < 0,001$ im Vergleich zu Placebo. Quelle: Xyrem Int. Study Group 2005 [19]

In der Studie OMC-SXB-22 wurde die SXB-Behandlung mit 6 g/Tag begonnen und nach 4 Wochen auf 9 g/ Tag hochtitriert. Der pU stimmt zu, dass hierbei nicht die in der Fachinformation empfohlene minimale Anfangsdosis von 4,5 g/Tag begonnen wurde und auf eine patientenindividuelle Einstellung verzichtet wurde. Daraus ergeben sich für die Patienten aber keine negativen Effekte. In der Studie zeigten sich keine signifikant erhöhte Inzidenz oder ein erhöhtes RR von Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo [21] (siehe dazu auch Tabelle 4.3-89 Modul 4B). Daher ist kein negativer Effekt der direkten Gabe von 6 g/Tag SXB und der forcierten Titration auf die Dosis 9 g/Tag SXB gegeben. Außerdem ist die Wirksamkeit der Behandlung gegeben; die Patienten mit Kataplexie zeigen nach 8-wöchiger SXB-Behandlung im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der EDS, gemessen am ESS (-2,9 vs.

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>+0,8; p = 0,011). Weiterhin wird ein signifikanter Anteil der Patienten im SXB-Studienarm vs. Placebo vom Prüfarzt mittels CGIc als mindestens stark oder sehr stark verbessert bewertet (69,2 % vs. 18,8 %, p = 0,004).</p> <p>Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von SXB zur Behandlung der Narkolepsie-Symptome wurde von Abad et al. 2019 in einem deskriptiven Review basierend auf dem klinischen Studienprogramm (11 RCTs) zusammengefasst. Eine Verbesserung des EDS kann nach 4-8 Wochen beobachtet werden. Der volle therapeutische Nutzen tritt im Allgemeinen bei den Dosen von 6-9 g/Nacht ein [22]. Bogan et al. berichten Ergebnisse aus einer ESS-Responder-Analyse der 4-wöchigen Studie GHB-2, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der SXB-Dosen 3 g/Tag, 4,5 g/Tag und 6 g/Tag untersuchte. Mit der ESS Response-Variable ESS-Verbesserung um $\geq 20\%$ sind ca. 78 % der Patienten ESS-Responder. Damit zeigt sich bei diesen Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des ESS-Scores – ausgehend vom ESS Baseline von 17 Punkten - um mindestens 3,4 Punkte ($\geq 20\%$). Eine Kaplan-Meier-Analyse der Studien GHB-2 und der Open-Label Extension GHB-3 ergab, dass es bis zum Eintritt des ersten Ansprechens im Median 37 (31-50) Tage dauert [23].</p> <p>Aus Sicht des pU können die Studien zu SXB auch mit der forcierten Titration in die Nutzenbewertung einbezogen werden, da keine</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nachteile hinsichtlich der Wirksamkeit auf die EDS und Sicherheit für Narkolepsie-Patienten berichtet werden. Zudem geht aus der Analyse von Bogan et al. 2015 hervor, dass die mediane Ansprechdauer auf die SXB-Therapie bis zum ersten Ansprechen (mit Response-Kriterium $\geq 20\%$ Verbesserung) 37 Tage beträgt; eine ständige patientenindividuelle Anpassung der Dosis erscheint ohne ausreichende Beobachtungszeit der Wirksamkeit der Behandlung in der klinischen Praxis nicht umsetzbar.</p>	
S. 4 ab Zeile 13	<p><u>Anmerkung:</u> Den folgenden Aussagen in der Nutzenbewertung hinsichtlich der erlaubten Vor- und Begleitmedikation in den eingeschlossenen Studien und der in der Nutzenbewertung daraus resultierenden fraglichen im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes angemessenen unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität wird aus Sicht des pU nicht zugestimmt.</p> <p>„Zudem war die erlaubte Vor- und Begleitmedikation zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit und / oder zur Behandlung der Kataplexien in allen 3 RCTs zum Teil eingeschränkt. Daher ist es insgesamt fraglich, ob die in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine, im Rahmen des deutschen Versorgungskontexts angemessene unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität erhalten haben.“</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Vgl. auch Kommentierung auf S. 50 ff.</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„In den vom pU eingeschlossenen Studien (14-002, OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22) war die medikamentöse Vor- und Begleittherapie zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit und / oder der Kataplexien zusätzlich zur Studienmedikation jedoch zum Teil eingeschränkt (siehe Tabelle 10).“</p> <p>„Aufgrund der genannten Einschränkungen zur symptomatischen Begleittherapie in den Studien ist es insgesamt fraglich, ob die in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine im Rahmen des deutschen Versorgungskontexts angemessene, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität erhalten haben.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Eine symptomatische Begleittherapie neben der Studienmedikation ist aus Sicht des pU im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes nicht vorgegeben. In den eingeschlossenen Studien wurden die Patienten abhängig von der Symptomatik/Störungswahrnehmung der Betroffenen gemäß den europäischen und internationalen Leitlinien angemessen behandelt. Die Vor-/Begleitmedikation beeinflusst nicht die Eignung der Daten, da die Begleitmedikation während der Studie stabil gehalten wurden und nicht den Effekt der jeweiligen Therapie auf die EDS beeinflusst.</p> <p><u>Begründung:</u></p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>Die Behandlung der Narkolepsie sollte nach Empfehlung von Kallweit und Bassetti und internationalen Empfehlungen in Abhängigkeit der Symptomatik und Störungs-/Belastungswahrnehmung der Betroffenen erfolgen [16, 24-26]. Als das belastendste Symptom für den Alltag wird von 75,3-87,5 % Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) die EDS beschrieben [27, 28]. Weniger Patienten beschreiben andere Symptome wie Kataplexien (nur bei NT1, 43,5 %), Schlafragmentation (28,1-34,4 %) oder Schlafähmung (8,0-11,3 %) als eines der belastendsten Symptome (siehe auch Abbildung 14) [27]. Die Zulassung von Solriamfetol bezieht sich zudem nur auf die Reduktion der übermäßigen Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie.</p> <table border="1" data-bbox="297 967 981 1244"> <thead> <tr> <th>Symptom</th> <th>NT1 (n=943)</th> <th>NT2 (n=313)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Exzessive Tagesschläfrigkeit</td> <td>75,3%</td> <td>87,5%</td> </tr> <tr> <td>Einschlafattacken</td> <td>21,5%</td> <td>16,6%</td> </tr> <tr> <td>Kataplexie</td> <td>43,5%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Schlafragmentation</td> <td>34,4%</td> <td>28,1%</td> </tr> <tr> <td>Schlafähmung</td> <td>11,3%</td> <td>8,0%</td> </tr> <tr> <td>Halluzinationen (hypnagog/hypnopomp)</td> <td>11,7%</td> <td>16,6%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 15: Die wichtigsten von den Patienten berichteten Symptome, die das Leben beeinflussen. Entnommen aus [27]</p>	Symptom	NT1 (n=943)	NT2 (n=313)	Exzessive Tagesschläfrigkeit	75,3%	87,5%	Einschlafattacken	21,5%	16,6%	Kataplexie	43,5%	-	Schlafragmentation	34,4%	28,1%	Schlafähmung	11,3%	8,0%	Halluzinationen (hypnagog/hypnopomp)	11,7%	16,6%	
Symptom	NT1 (n=943)	NT2 (n=313)																					
Exzessive Tagesschläfrigkeit	75,3%	87,5%																					
Einschlafattacken	21,5%	16,6%																					
Kataplexie	43,5%	-																					
Schlafragmentation	34,4%	28,1%																					
Schlafähmung	11,3%	8,0%																					
Halluzinationen (hypnagog/hypnopomp)	11,7%	16,6%																					

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zur Behandlung der Narkolepsie ohne Kataplexie werden je nach Störungswahrnehmung der Betroffenen die zugelassenen Medikamenten Modafinil oder Pitolisant als First-Line Therapie empfohlen. Für Patienten mit Kataplexie werden bei dem Hauptsymptom der Kataplexien das Medikament Natriumoxybat oder alternativ bei dem Hauptsymptom EDS Pitolisant empfohlen [16]. Solriamfetol ist speziell zur Behandlung der EDS bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) zugelassen und kann - wie bereits zuvor diskutiert – einen medizinischen Bedarf hinsichtlich der unzureichend behandelten EDS decken.</p> <p>In den Studien zu SXB waren Begleitmedikamente zur Behandlung der EDS erlaubt; die in die Studie eingeschlossenen Narkolepsie-Patienten mit Kataplexie wiesen dennoch hohe ESS Baseline-Werte von ca. 18 Punkten auf. Für Natriumoxybat konnten Effekte sowohl auf die Kataplexien als auch die EDS nachgewiesen werden. Diese Effekte werden nicht dadurch beeinflusst, dass die Patienten ihre Begleitmedikation stabil während der Studie aufrechterhalten haben. Daher erscheint es unkritisch, dass in der Studie OMC-SXB-15 entsprechend der Störungswahrnehmung der Betroffenen die Einnahme von Stimulantien (u. a. Modafinil) erlaubt war. In der Studie OMC-SXB-22 wurde neben der Monotherapie mit SXB und Modafinil auch die Kombinationstherapie aus beiden Wirkstoffen auf Wirksamkeit/Verträglichkeit in einer gemischten Population aus Narkolepsie-Patienten mit oder ohne Kataplexie untersucht. Daher</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>konnten in dieser Studie keine weiteren Begleitmedikamente in den einzelnen Studienarmen sinnvoll eingesetzt werden.</p> <p>In den Solriamfetol-Studien waren keinerlei Begleitmedikamente zur Behandlung der EDS oder der Kataplexien erlaubt. Dieser Ansatz ergibt sich aus der Tatsache, dass die Veränderung der Kataplexierate unter der Behandlung mit Solriamfetol als explorativer Endpunkt beobachtet worden ist. Die Kataplexie-Rate der eingeschlossenen Probanden lag zu Baseline in einem Bereich von 12,5 – 18,4 Attacken pro Woche. In der Studie wurden die Kataplexie-Attacken (partiell und vollständig) von den Probanden selbst in einem Tagebuch festgehalten. Kataplexie-Attacken können in Dauer und Schweregrad stark variieren und sind teilweise durch den Patienten kontrollierbar [10, 29, 30], im Gegensatz zur EDS, welche durch unfreiwillige, nicht kontrollierbaren Einschlafattacken in z.T. gefährlichen Situationen wie beim Autofahren, charakterisiert ist [24].</p> <p>Der Begriff Kataplexie beschreibt kurze Episoden (Sekunden bis Minuten) eines beidseitigen (bilateralen) Verlusts des Muskeltonus, der durch plötzliche Emotionen in Verbindung mit einem normalen Bewusstseinszustand ausgelöst wird [10]. Eindeutige Kataplexie-Attacken gehen mit einem partiellen oder vollständigen Verlust des Muskeltonus einher. Von einem kataplektischen Anfall können alle Muskelgruppen in unterschiedlichem Ausmaß betroffen sein. Häufig</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>betroffen sind die mimische Muskulatur, Nacken- und Kniemuskulatur, niemals jedoch die Atem- oder Schluckmuskulatur [26, 31]. Der Schweregrad, die Frequenz und Dauer von Kataplexie-Attacken kann patientenindividuell sehr unterschiedlich ausfallen: in den meisten Fällen ist eine milde Form (z. B. Schwäche der Gesichtsmuskulatur, Einknicken der Knie, Schwäche in den Armen) zu beobachten [32]. Auslöser für die Attacken sind starke Emotionen („Affekte“), wie Lachen oder Ärger [31]. Die Frequenz der Kataplexien ist in erheblichem Maß abhängig von den affektiven Stimuli [32]. Teilweise sind Kataplexien auch durch äußere Stimuli zu durchbrechen. Für die meisten Patienten wird die Kataplexie mit der Zeit besser kontrollierbar (wahrscheinlich nachdem der Patient gelernt hat, seine Emotionen bzw. emotionalen Trigger zu kontrollieren) [29, 30].</p> <p>In der Studie 14-002 veränderten sich die Kataplexie-Raten über die Dauer der Studie nicht signifikant in den Solriamfetol-Dosis-Gruppen selbst und auch im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die Kataplexie-Rate hat sich dementsprechend nicht aufgrund des möglichen Absetzens eines Medikamentes zur Behandlung der Kataplexie verändert. Zudem wurde lediglich bei einem Probanden aus der Placebo-Gruppe und 2 Probanden aus der 300 mg JZP-110 Gruppe ein UE Kataplexie gemeldet, welches zum Abbruch führte [33]. In der Langzeitstudie wurde während der gesamten Dauer lediglich 1 UE Kataplexie registriert, welches aber nicht zum Abbruch führte [34]. Daher ergeben sich keine Bedenken zur Sicherheit und/oder der</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Versorgungssituation der Patienten mit Kataplexie hinsichtlich des Symptoms der Kataplexien.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie bezüglich des Anteils der Patienten mit empfundener Verbesserung, ermittelt mittels PGlc, zeigt auch, dass die Patienten durch die Behandlung der EDS mittels Solriamfetol eine klinisch relevante Verbesserung verspüren (siehe Abbildung 15). Eine weitere symptomatische Begleitbehandlung der EDS und oder Kataplexien erscheint damit nicht angezeigt.</p>	

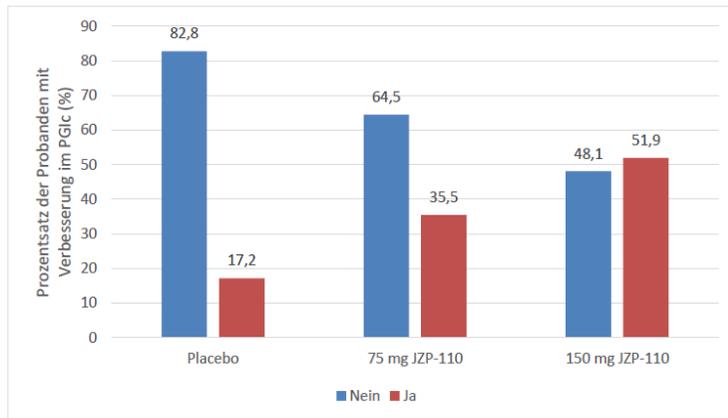


Abbildung 16: Anteil der Probanden (mITT-Population, Population mit Kataplexie), welche an Woche 12 eine klinisch relevante Verbesserung („much improved oder very much improved“) mittels PGIc angaben.

In der Gesamtschau sind die im Nutzendossier eingeschlossenen Studien geeignet für einen indirekten Vergleich, da in den Studien zu Modafinil bzw. Natriumoxybat die Begleitmedikation stabil gehalten wurde. Entscheidend für den indirekten Vergleich sind die Baseline-Werte zur Tagesschläfrigkeit, da die Reduktion der EDS das Ziel der Therapie darstellt. Die Studien sind für diesen Vergleich geeignet, weil die Effekte der jeweiligen Therapie auf den EDS unmittelbar auf die jeweilige Studienmedikation zurückzuführen ist und nicht durch Störvariablen beeinflusst wurde. Die Vor- oder Begleitmedikation wurde entsprechend der Störungswahrnehmung der Betroffenen vorgenommen, aber während der Laufzeit der Studien nicht verändert, so dass diese Herangehensweise den Vorgaben des deutschen Versorgungskontextes entspricht.

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 14, ab Zeile 25	<p><u>Anmerkung:</u> Zum Abschnitt „Fehlende Ähnlichkeit der vom pU eingeschlossenen Studien (Fragestellung A und Fragestellung B)“ wird im folgenden Text Stellung genommen, da die Studien aus Sicht des pU für einen indirekten Vergleich geeignet sind;</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der pU stimmt zu, dass die Studien hinsichtlich der erlaubten Begleitmedikation Unterschiede aufweisen. Aus Sicht des pU sind die Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Probanden in den Studien 14-002 und OMC-SXB-15 in Fragestellung B dennoch ähnlich genug, um einen indirekten Vergleich vorzunehmen und den Zusatznutzen von Solriamfetol bezüglich des Anwendungsgebietes der Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie zu untersuchen. Basierend hierauf wird eine Akzeptanz der Daten und Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Solriamfetol vs. Natriumoxybat für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Solriamfetol gefordert.</p> <p>Begründung: Der pU hat im eingereichten Nutzendossier einen indirekten Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT SXB in der Teilpopulation der Patienten mit EDS bei Narkolepsie mit Kataplexie vorgelegt. Hinsichtlich der Indikation ist zu unterstreichen, dass ein</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Vgl. auch Kommentierung auf S. 50 ff.

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleich nur für das Symptom der EDS vorzulegen ist, da das Anwendungsgebiet von Solriamfetol nicht die Behandlung der Kataplexie umfasst, sondern ausdrücklich die EDS adressiert und daher für die Nutzenbewertung von Relevanz ist. Dennoch haben sich auch beim Endpunkt „Kataplexierate“ im indirekten Vergleich keine Unterschiede gezeigt.</p> <p>Für den indirekten Vergleich von Solriamfetol gegenüber SXB wurden die Studien OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22 herangezogen. In der Nutzenbewertung zu Solriamfetol wurde eine fehlende Ähnlichkeit der Studien in der Nutzenbewertung angeführt, besonders hinsichtlich der Begleitmedikation, die aber aus Sicht des pU für den indirekten Vergleich keine Relevanz aufweist.</p> <p>Die Patienten in der Studie OMC-SXB-15 konnten als Begleitmedikation Stimulantien einnehmen. Trotz dessen war der ESS-Score vor Behandlung mit SXB in den Behandlungsgruppen mit einem Median zwischen 17,0 -19,0 Punkten hoch [19]. 78 % der Studienteilnehmer nahmen als Begleitmedikation Stimulantien ein. Die am Häufigsten eingesetzten Stimulantien waren Modafinil (41,1 %), Methylphenidat (23,6 %) und Dextroamphetamine (18,7 %). Zu den zwei Messpunkten (Visite 2 „lead in“ und Visite 5 „Baseline“) vor Behandlungsbeginn mit Natriumoxybat wiesen die Patienten stabil hohe ESS Werte auf (siehe Tabelle 8). Die medianen ESS Werte zu den zwei Messzeitpunkten sind sehr ähnlich oder</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>identisch in den Behandlungsgruppen, so dass ein stabiler, hoher ESS Wert mit der Begleitmedikation vorliegt.</p> <p><i>Tabelle 9: Mediane ESS Werte der Probanden in der Studie OMC-SXB-15 vor Behandlung mit SXB und stabiler Begleitmedikation mit Stimulantien; SXB = Natriumoxybat</i></p> <table border="1" data-bbox="291 754 1171 936"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo</th> <th>4,5 g SXB</th> <th>6 g SXB</th> <th>9 g SXB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Medianer ESS Wert (Anzahl Studienteilnehmer)</td> </tr> <tr> <td>Visite 2</td> <td>17 (59)</td> <td>19 (63)</td> <td>18 (58)</td> <td>19 (45)</td> </tr> <tr> <td>Visite 5</td> <td>17,5 (58)</td> <td>18 (61)</td> <td>19 (58)</td> <td>19 (47)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Anhand der Daten ist zu erkennen, dass bei den Probanden der Studie trotz stabiler Begleitmedikation (z. B. Modafinil) hohe ESS Baseline-Werte vorliegen, die behandlungsbedürftig sind.</p> <p>Die NT1-Patienten der Studie 14-002 weisen einen vergleichbaren ESS-Gesamtscore zu Baseline von 17,4-18,2 Punkten in den drei Behandlungsarmen im Vergleich zur Studie OMC-SXB-15 auf. In der Studie 14-002 mussten Patienten ihre Medikation zur Behandlung der EDS zuvor absetzen und auswaschen; Einschlusskriterium der Studie war ein Ausgangs-ESS Wert von mindestens 10 Punkten und ein MWT von < 25 Minuten [35]. Die Intention zur Absetzung sämtlicher Stimulantien zur Behandlung der EDS vor Studienbeginn</p>		Placebo	4,5 g SXB	6 g SXB	9 g SXB	Medianer ESS Wert (Anzahl Studienteilnehmer)					Visite 2	17 (59)	19 (63)	18 (58)	19 (45)	Visite 5	17,5 (58)	18 (61)	19 (58)	19 (47)	
	Placebo	4,5 g SXB	6 g SXB	9 g SXB																		
Medianer ESS Wert (Anzahl Studienteilnehmer)																						
Visite 2	17 (59)	19 (63)	18 (58)	19 (45)																		
Visite 5	17,5 (58)	18 (61)	19 (58)	19 (47)																		

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>lag darin, den Effekt von Solriamfetol isoliert messen zu können. Es ist nicht erkennbar, welche weitere Begleitmedikation zur Behandlung der EDS in dieser Population angezeigt sein sollte. Die Kataplexie-Rate lag zu Baseline in einem Bereich von 12,5 – 18,4 Attacken pro Woche (siehe Tabelle 9).</p> <p>Die Kataplexie-Rate wurde als explorativer Endpunkt in der Studie erhoben, da der Effekt von Solriamfetol auf die Kataplexien untersucht werden sollte. Eine größere Wachheit könnte einen Einfluss auf Kataplexien haben. Bei diesen Patienten war es allerdings die Intention das am meisten belastende Symptom der Narkolepsie, die EDS, mit Solriamfetol zu behandeln. Den Patienten war vor Studienbeginn bekannt, dass weitere Medikamente zur Behandlung der Kataplexie abgesetzt werden mussten. Die Kataplexie-Rate veränderte sich während der Studie nicht maßgeblich (siehe Tabelle 9). Solriamfetol zeigte positive numerische Effekte auf die Reduktion der Kataplexie-Rate (siehe Tabelle 4.3-82 Modul 4B) und könnte daher ebenfalls einen positiven Einfluss auf die Kataplexie-Rate aufweisen.</p> <p><i>Tabelle 10: Mittlere Anzahl an wöchentlichen Kataplexie Attacken in der Studie 14-002 (mITT-Population; Probanden mit Kataplexie)</i></p> <table border="1" data-bbox="288 1235 1173 1367"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo</th> <th>75 mg JZP-110</th> <th>150 mg JZP-110</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>13,0 (SD 14,94)</td> <td>18,4 (SD 27,00)</td> <td>12,5 (SD 14,82)</td> </tr> <tr> <td>Woche 9-12</td> <td>10,7 (SD 14,35)</td> <td>11,4 (SD 24,46)</td> <td>7,2 (SD 13,30)</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo	75 mg JZP-110	150 mg JZP-110	Baseline	13,0 (SD 14,94)	18,4 (SD 27,00)	12,5 (SD 14,82)	Woche 9-12	10,7 (SD 14,35)	11,4 (SD 24,46)	7,2 (SD 13,30)	
	Placebo	75 mg JZP-110	150 mg JZP-110											
Baseline	13,0 (SD 14,94)	18,4 (SD 27,00)	12,5 (SD 14,82)											
Woche 9-12	10,7 (SD 14,35)	11,4 (SD 24,46)	7,2 (SD 13,30)											

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine Kombinationstherapie mit Solriamfetol wurde in dieser Studie nicht untersucht und entspricht daher auch nicht der Zulassung von Solriamfetol [1].</p> <p>Da die Patientenpopulation der Studie OMC-SXB-15 und 14-002 hinsichtlich der EDS, die für die Nutzenbewertung von Solriamfetol von Relevanz ist, einen gleichwertigen, stabilen ESS-Ausgangswert unabhängig von erlaubter Begleitmedikation in der Studie OMC-SXB-15 aufweisen, sind die Populationen aus der Sicht des pU unabhängig von einer Begleitmedikation vergleichbar.</p>	
S. 25 /Zeile 13	<p><u>Anmerkung:</u> Der pU stimmt der folgenden Aussage zu den Kosten zu Modafinil nicht zu: „Für Modafinil sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Patientinnen und Patienten bis 65 Jahre plausibel. Für ältere Patientinnen und Patienten kann die untere Grenze niedriger liegen als vom pU angegeben (siehe Abschnitt 3.2.2).“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Berechnung der Kosten für Modafinil anhand der DDD, wie vom pU im Dossier zu Solriamfetol präsentiert.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Vgl. auch Kommentierung auf S. 50 ff.

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Begründung:</u></p> <p>In dem Dossier zur Nutzenbewertung von Solriamfetol wurde für die Bestimmung der Kosten von Modafinil die DDD herangezogen. Aus Sicht des pU erscheint es nicht nachvollziehbar warum diese Berechnung in der Nutzenbewertung in Frage gestellt wird und für Patienten ab 65 Jahren eine andere Dosis veranschlagt wird. Mit dem Modell der DDD wird die gesamte Patientenpopulation betrachtet. Daher ist hier keine gesonderte Betrachtung nach Alter oder anderen Merkmalen notwendig.</p>	
S.25, Zeile 19	<p><u>Anmerkung:</u> „Für Natriumoxybat sind sowohl die untere als auch die obere Grenze, der vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient je Folgejahr überschätzt, da der pU nicht das wirtschaftlichste Präparat veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.3).“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus Sicht des pU wurde im Dossier für Natriumoxybat das wirtschaftlichste Präparat veranschlagt.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>In der Aufstellung der Lauertaxe konnte eine wirtschaftlichere Alternative zu SXB von der Firma Ethypharm identifiziert werden;</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dabei ist unklar, ob es sich um ein Generikum oder Re-Import handelt. Re-Importe werden in der Regel nicht als Referenzpreis herangezogen, da diese per Gesetz günstiger sein müssen. Die Verordnungszahlen des Produkts von Ethypharm sind zudem zu vernachlässigen. Dies zeigt, dass dieses Produkt keinen großen Stellenwert auf dem deutschen Markt besitzt und dementsprechend keine Rolle im deutschen Versorgungsalltag spielt. Daher sollte das Präparat von Ethypharm nicht zur Bestimmung der Kosten von Natriumoxybat herangezogen werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd., Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Sunosi. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200116146818/anx_146818_de.pdf, [Aufgerufen am: 03.09.2020]. 2020
2. Shneerson JM.; Dauvilliers YA.; Plazzi G.; M. A., Garcia-Borreguero D The Impact of Narcolepsy and Its Treatment – A European Study. European Neurological Review 2008; 3(2): 105-108.
3. Zhang, J., Han, F. Sleepiness in Narcolepsy. Sleep Med Clin 2017; 12(3): 323-330.
4. Bioprojet Pharma SARL Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pitolisant. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1656/2016-07-28_Modul4A_Pitolisant.pdf, [Aufgerufen am: 24.08.2020]. 2016
5. Scrima, L., Emsellem, H. A., Becker, P. M., Ruoff, C., Lankford, A. et al. Identifying clinically important difference on the Epworth Sleepiness Scale: results from a narcolepsy clinical trial of JZP-110. Sleep Med 2017; 38: 108-112.
6. Doghramji, K., Mitler, M. M., Sangal, R. B., Shapiro, C., Taylor, S. et al. A normative study of the maintenance of wakefulness test (MWT). Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1997; 103(5): 554-62.
7. Arand, D., Bonnet, M., Hurwitz, T., Mitler, M., Rosa, R. et al. The clinical use of the MSLT and MWT. Sleep 2005; 28(1): 123-44.
8. Boscolo-Berto, R., Viel, G., Montagnese, S., Raduazzo, D. I., Ferrara, S. D. et al. Narcolepsy and effectiveness of gamma-hydroxybutyrate (GHB): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sleep Med Rev 2012; 16(5): 431-43.
9. Golicki, D., Bala, M. M., Niewada, M., Wierzbicka, A. Modafinil for narcolepsy: systematic review and meta-analysis. Med Sci Monit 2010; 16(8): RA177-86.
10. Khatami, R. Kataplexie – eine Differenzialdiagnose zu epileptischen Anfällen. Epileptologie 2012; 29: 33-40.
11. Barker, E. C., Flygare, J., Paruthi, S., Sharkey, K. M. Living with Narcolepsy: Current Management Strategies, Future Prospects, and Overlooked Real-Life Concerns. Nat Sci Sleep 2020; 12: 453-466.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo, Wirkstoff: Pitolisant URL:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1657/2016-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Pitolisant-D-250.pdf, [Aufgerufen am: 20.08.2020]. 1.11.2016

13. Gemeinsamer Bundesausschuss, Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-065, Solriamfetol zur Behandlung der exzessiven Schläfrigkeit [Aufgerufen am: 24.07.2019]. 2019

14. Mitler, M. M., Harsh, J., Hirshkowitz, M., Guilleminault, C. Long-term efficacy and safety of modafinil (PROVIGIL((R))) for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy. *Sleep Med* 2000; 1(3): 231-243.

15. Malhotra, A., Shapiro, C., Pepin, J. L., Hedner, J., Ahmed, M. et al. Long-term study of the safety and maintenance of efficacy of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea. *Sleep* 2020; 43(2).

16. Kallweit, U., Bassetti, C. L. Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18(8): 809-817.

17. Johns, M.W., The Epworth Sleepiness Scale URL: <https://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/>, [Aufgerufen am: 31.08.2020]. 2020

18. UCB Pharma, Fachinformation Natriumoxybat. URL: <https://www.fachinfo.de>, [Aufgerufen am: 05.09.2020]. 2018

19. Xyrem International Study, G. A double-blind, placebo-controlled study demonstrates sodium oxybate is effective for the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2005; 1(4): 391-7.

20. Xyrem International Study, G. Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind, placebo-controlled study in 228 patients. *Sleep Med* 2005; 6(5): 415-21.

21. Black, J., Swick, T., Bogan, R., Lai, C., Carter, L. P. Impact of sodium oxybate, modafinil, and combination treatment on excessive daytime sleepiness in patients who have narcolepsy with or without cataplexy. *Sleep Med* 2016; 24: 57-62.

22. Abad, V. C. An evaluation of sodium oxybate as a treatment option for narcolepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20(10): 1189-1199.

23. Bogan, R. K., Roth, T., Schwartz, J., Miloslavsky, M. Time to response with sodium oxybate for the treatment of excessive daytime sleepiness and cataplexy in patients with narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2015; 11(4): 427-32.

24. Billiard, M., Bassetti, C., Dauvilliers, Y., Dolenc-Groselj, L., Lammers, G. J. et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol* 2006; 13(10): 1035-48.

25. Morgenthaler, T. I., Kapur, V. K., Brown, T., Swick, T. J., Alessi, C. et al. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007; 30(12): 1705-11.
26. Thorpy, M. J., Dauvilliers, Y. Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy. *Sleep Med* 2015; 16(1): 9-18.
27. Maski, K., Steinhart, E., Williams, D., Scammell, T., Flygare, J. et al. Listening to the Patient Voice in Narcolepsy: Diagnostic Delay, Disease Burden, and Treatment Efficacy. *J Clin Sleep Med* 2017; 13(3): 419-425.
28. Raggi, A., Plazzi, G., Ferri, R. Health-Related Quality of Life in Patients With Narcolepsy: A Review of the Literature. *J Nerv Ment Dis* 2019; 207(2): 84-99.
29. Nishino, S. Clinical and neurobiological aspects of narcolepsy. *Sleep Med* 2007; 8(4): 373-99.
30. Rosenthal, L. D., Merlotti, L., Young, D. K., Zorick, F. J., Wittig, R. M. et al. Subjective and polysomnographic characteristics of patients diagnosed with narcolepsy. *Gen Hosp Psychiatry* 1990; 12(3): 191-7.
31. American Academy of Sleep Medicine, International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual.[Aufgerufen am: 24.08.2020]. 2001
32. Deutsches Ärzteblatt, Mayer, G. Narkolepsie - Diagnose und Therapie. URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/25878/Narkolepsie-Diagnose-und-Therapie>, [Aufgerufen am: 03.07.2019]. 2001
33. Jazz Pharmaceuticals Inc., Clinical Study Report 14-002 - A Twelve-week, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Parallel-group, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy. [Aufgerufen am: 30.08.2020]. 2017
34. Jazz Pharmaceuticals Inc. , Clinical Study Report 14-005 - A Long-Term Safety and Maintenance of Efficacy Study of JZP-110 [(R)-2-Amino-3-Phenylpropylcarbamate Hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea.[Aufgerufen am: 30.08.2020]. 2018
35. Jazz Pharmaceuticals, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Solriamfetol. [Aufgerufen am: 24.08.2020]. 2020

5.2 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	07.09.2020
Stellungnahme zu	Solriamfetol (Sunosi®)
Stellungnahme von	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Jägerstraße 27 10117 Berlin Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 17. August 2020 veröffentlichte der G-BA die Nutzenbewertung des IQWiG gem. § 35a SGB V für den Wirkstoff Solriamfetol (Sunosi®).</p> <p>Solriamfetol ist zugelassen zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie).</p> <p>Außerdem wird es angewendet zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – <i>Excessive Daytime Sleepiness</i>) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung (CPAP, <i>continuous positive airway pressure</i>), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.</p> <p>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (nachfolgend Takeda) nimmt im Folgenden hierzu Stellung. Mit einem Molekül zur Behandlung der Narkolepsie in der klinischen Entwicklung ist Takeda, gemäß 5. Kapitel §19 Absatz 1 Satz 1 VerfO als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur schriftlichen Stellungnahme berechtigt.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
IQWiG S.3	<p>G-BA: Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gem. Subgruppe</p> <table border="1" data-bbox="291 662 1171 782"> <tr> <td data-bbox="291 662 353 707">A</td> <td data-bbox="353 662 768 707">Narkolepsie ohne Kataplexie</td> <td data-bbox="768 662 1171 707">Modafinil oder Pitolisant</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 707 353 782">B</td> <td data-bbox="353 707 768 782">Narkolepsie mit Kataplexie</td> <td data-bbox="768 707 1171 782">Natriumoxybat oder Pitolisant</td> </tr> </table> <p>Anmerkung: Die Auffassung des G-BA zur Aufteilung der Subgruppen ebenso wie die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) wird begrüßt. Die Unterteilung der Narkolepsie nach dem Auftreten von Kataplexien entspricht der gängigen klinischen Praxis – neben der Messung der Hypokretin-Konzentration als zweitem relevanten Merkmal zur Unterscheidung der Narkolepsie, gemäß aktueller Internationaler Klassifikation von Schlafstörungen (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3) (1). Die Definition der zVT für die jeweilige Subgruppe umfasst die relevanten Therapieoptionen. Die ODER-Verknüpfung der Therapieoption spiegelt dabei die bei dieser chronischen Erkrankung nötige Berücksichtigung der patientenindividuellen Umstände wider.</p>	A	Narkolepsie ohne Kataplexie	Modafinil oder Pitolisant	B	Narkolepsie mit Kataplexie	Natriumoxybat oder Pitolisant	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>
A	Narkolepsie ohne Kataplexie	Modafinil oder Pitolisant						
B	Narkolepsie mit Kataplexie	Natriumoxybat oder Pitolisant						

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insbesondere bei der Narkolepsie mit Kataplexie ist sie von hoher Relevanz, da Studien gegen Natriumoxybat hohe methodische Herausforderungen mit sich bringen und stark verzerrt wären.</p>	
<p>IQWiG S.4</p>	<p>IQWiG Argumentation: Einschränkung der Begleitmedikation & fehlende Möglichkeit zur Dosisanpassung</p> <p>„Zudem war die erlaubte Vor- und Begleitmedikation zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit und / oder zur Behandlung der Kataplexien in allen 3 RCTs zum Teil eingeschränkt. [...]</p> <p>Zudem war entgegen den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformationen in den Studien keine patientenindividuelle Doseinstellung von Solriamfetol, Modafinil oder Natriumoxybat gegeben.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Laut Studienprotokoll war die Einnahme von Medikamenten, die einen Einfluss auf die beiden zu untersuchenden Hauptparameter, übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) und Kataplexien, hatten ein Ausschlusskriterium für Patienten: <i>"Participants who used any over-the-counter or prescription medication that could affect the evaluation of EDS or cataplexy were eligible if they discontinued use of those medications</i></p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Solriamfetol wie folgt bewertet:</p> <p>Für erwachsene Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ist der Zusatznutzen für Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Begründung für Patientengruppe a (Erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie):</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>for at least five half-lives of the medication with a return to a baseline level of symptoms at least one week before the baseline visit in the study.” (2)</i></p> <p>Takeda kann die Argumentation des IQWiG nachvollziehen, dass die dadurch geschaffene Situation in der klinischen Studie nicht dem deutschen Versorgungskontext entspricht.</p> <p>Allerdings erscheint die Fixierung eines Dosierungsschemas und das vorherige Ausschleichen von Medikamenten, welche die beiden Kernparameter – Tagesschläfrigkeit und Kataplexie – beeinflussen können, jedoch zweckmäßig. Da die in der klinischen Studie erhobenen Endpunkte sich u.a. auf diese beiden Symptome fokussieren, dient ein Absetzen der Begleitmedikation dem Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol im Hinblick auf eben jene Kernsymptome ohne eine Verzerrung durch mögliche <i>Confounder</i> zu untersuchen. Hierdurch soll eine höchstmögliche Aussagekraft der Daten gewährleistet werden.</p>	<p><i>Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Modafinil</i></p> <p>Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich (Patientengruppe a: Solriamfetol vs. Modafinil über den Brückenkomparator Placebo) auf Basis von RCTs mit Solriamfetol sowie Modafinil vor. Die vorgelegten RCTs mit Solriamfetol sowie Modafinil, wie auch die auf diesen Studien basierenden indirekten Vergleiche sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.</p> <p>So waren die in den RCTs erlaubten Vor- und Begleitmedikation zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit und/oder zur Behandlung der Kataplexien zum Teil unterschiedlich eingeschränkt. Auch erfolgte darüber hinaus keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol und Modafinil in Abhängigkeit vom Ansprechen. Des Weiteren wiesen die für die indirekten Vergleiche vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigten RCTs im Vergleichsarm eine Studiendauer von 8 Wochen auf und sind folglich zu kurz, um Aussagen zum Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Unabhängig von den zuvor genannten Aspekten sind die vom pharmazeutischen Unternehmer</p>
IQWiG S.12	<p>IQWiG Argumentation: Studiendauer</p> <p>„Die vom pU vorgelegten RCTs sind aufgrund ihrer zu kurzen Behandlungsdauer von 8 bis 12 Wochen nicht für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet Narkolepsie geeignet. Bei</p>	

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Narkolepsie handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. [...] Folglich sind für Aussagen zum Zusatznutzen Langzeitstudien erforderlich, da nicht nur kurzfristige Effekte, sondern insbesondere Langzeiteffekte von Interesse sind. “</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Takeda stimmt mit dem IQWiG dahingehend überein, dass eine chronische Erkrankung wie Narkolepsie einer längerfristigen Beobachtung von Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter bedarf.</p> <p>Um mögliche Effekte konkret messbar zu machen, wird durch die klinische Studie jedoch auch zwangsläufig eine künstliche Situation geschaffen, die nicht der klinischen Praxis entspricht. Dies schließt beispielsweise auch die zuvor thematisierte Dosisfixierung und das Ausschleichen von Begleitmedikationen mit ein, die in der Studie 14-002 zur Anwendung kamen.</p> <p>Es besteht also ein Dilemma zwischen der Behandlungsrealität, dem Patienten eine höchstmögliche Therapie-Flexibilität zu ermöglichen – ggfs. auch zulasten der Aussagekraft der klinischen Studie – und der Notwendigkeit für eine längerfristige Nachverfolgung von Wirksamkeits- und Sicherheitsparametern. Um dieser Situation</p>	<p>für Patientengruppe a herangezogenen Studien für einen indirekten Vergleich auch nicht ähnlich genug (u.a. unterschiedliche Vor- und Begleitbehandlung der in die Studien eingeschlossenen Patienten).</p> <p><i>Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Pitolisant</i></p> <p>Zusätzlich hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die von Patientengruppe a und b umfasste Gesamtpopulation erwachsener Patienten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie auch eine weitere, gemeinsame Fragestellung gegenüber der alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapie Pitolisant bedient. Auch der hierfür vorgelegte indirekte Vergleich der Solriamfetol-Studie 14-002 und der Pitolisant-Studien HARMONY I und HARMONY Ibis über den Brückenkomparator Placebo ist analog der Begründung zum indirekten Vergleich <i>Solriamfetol vs. Modafinil</i> nicht geeignet (zu kurze Studiendauer; keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol bzw. Pitolisant; formal fehlende Auftrennung in die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgegebenen Patientengruppen a und b). Darüber hinaus sind die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien in</p>

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rechnung zu tragen, bestand für Patienten der Zulassungsstudie 14-002 die Möglichkeit in die Langzeit-Phase-III-Studie 14-005 zu wechseln. Diese umfasste, nach einer initialen zweiwöchigen Titrationsphase, eine Erhaltungsphase von bis zu 50 Wochen. Während der ersten Monate waren dabei auch bis zu drei Dosisanpassungen möglich.</p> <p>Takeda ist der Auffassung, dass eine solche Überführung der Patienten von einer künstlichen Versorgungssituation, im Rahmen der klinischen Studie, in eine alltagsnähere Versorgungssituation, im Rahmen einer Verlängerungsstudie, vor allem für chronische Erkrankungen eine zweckmäßige Option zur Nachverfolgung der Patienten bei gleichzeitiger Therapieflexibilität darstellt. Daher sollten diese Daten für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	<p>Hinblick auf die zu untersuchende Patientengruppe für einen indirekten Vergleich auch nicht hinreichend ähnlich.</p> <p>Fazit Patientengruppe a:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie keine relevanten Daten vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten indirekten Vergleiche insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Solriamfetol ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie nicht belegt.</p> <p><u>Begründung für Patientengruppe b (Erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie):</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Natriumoxybat</i></p> <p>Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer analog zur Patientengruppe a einen indirekten Vergleich (Patientengruppe b: Solriamfetol vs. Natriumoxybat über den Brückenkomparator Placebo) auf Basis von RCTs mit Solriamfetol sowie Natriumoxybat vor. Die vorgelegten RCTs mit Solriamfetol sowie Natriumoxybat, wie auch die auf diesen Studien basierenden indirekten Vergleiche sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.</p> <p>So waren die in den RCTs erlaubten Vor- und Begleitmedikation zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit und / oder zur Behandlung der Kataplexien zum Teil unterschiedlich eingeschränkt. Darüber hinaus erfolgte keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol und Natriumoxybat in Abhängigkeit vom Ansprechen. Des Weiteren wiesen die für die indirekten Vergleiche vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigten RCTs im Vergleichsarm eine Studiendauer von 8 Wochen auf und sind folglich zu kurz, um Aussagen zum Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unabhängig von den zuvor genannten Aspekten sind die vom pharmazeutischen Unternehmer für Patientengruppe b herangezogenen Studien für einen indirekten Vergleich auch nicht ähnlich genug (u.a. unterschiedliche Vor- und Begleitbehandlung der in die Studien eingeschlossenen Patienten).</p> <p><i>Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Pitolisant</i></p> <p>Wie bereits unter der Patientengruppe a beschrieben, hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die von Patientengruppe a und b umfasste Gesamtpopulation erwachsener Patienten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie auch eine weitere, gemeinsame Fragestellung gegenüber der alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapie Pitolisant bedient. Wie bereits für Patientengruppe a begründet wurde, ist auch dieser vorgelegte indirekte Vergleich der Solriamfetol-Studie 14-002 und der Pitolisant-Studien HARMONY I und HARMONY Ibis über den Brückenkomparator Placebo nicht für die Nutzenbewertung geeignet (zu kurze Studiendauer; keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol bzw. Pitolisant; formal fehlende Auftrennung in die von der zweckmäßigen</p>

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Vergleichstherapie vorgegebenen Patientengruppen a und b). Darüber hinaus sind die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien in Hinblick auf die zu untersuchende Patientengruppe für einen indirekten Vergleich auch nicht hinreichend ähnlich.</p> <p>Fazit Patientengruppe b:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie keine relevanten Daten vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten indirekten Vergleiche insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Solriamfetol ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie nicht belegt.</p>
IQWiG S.28	<p>IQWiG Argumentation: Patientenzahlen</p> <p>„Die untere Grenze ist für die Fragestellung B in der Größenordnung plausibel und für die Fragestellung A wegen eines zu hohen veranschlagten Anteils für Narkolepsie ohne Kataplexie überschätzt.</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Solriamfetol nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die oberen Grenzen sind unterschätzt. Der Hauptgrund hierfür ist die fehlende Berücksichtigung von Hinweisen auf eine höhere Prävalenz.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Entgegen der Meinung des IQWiG ist Takeda der Auffassung, dass die Patientenzahlen stark überschätzt sind. Insbesondere die im Pitolisant-Dossier veranschlagte Spanne von 14.920 bis 29.840 Erwachsenen mit Narkolepsie wird als deutlich zu hoch angesehen.</p> <p>Die Berechnung der Patientenzahlen im Solriamfetol-Dossier erscheint nachvollziehbar und plausibel, auch wenn Takeda für die errechneten Spannen in den beiden Fragestellungen ebenfalls von einer Überschätzung ausgeht.</p> <p>Eine abschließende Bewertung ist jedoch nicht möglich, da weder für die Auswertung zu Pitolisant noch zu Solriamfetol aktuelle, umfassende epidemiologische Daten oder deutsche Kassendaten herangezogen wurden, die eine Herleitung der Anzahl deutscher Narkolepsie-Patienten erlauben würden. Hier bedarf es einer Einschätzung auf Basis valider, versorgungsnaher Daten.</p>	

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung zum Endpunkt „Maintenance of Wakefulness Test“ (MWT)</p> <p>Der Multiple Wachbleibetest (MWT, „Maintenance of Wakefulness Test“) stellt einen anerkannten Test dar, welcher der Messung der Tagesschläfrigkeit, einem der zentralen Symptome der Narkolepsie dient. Die „American Academy of Sleep Medicine“ hat den MWT als ein validiertes Messinstrument zur Erfassung der Fähigkeit für eine bestimmte Zeit wach zu bleiben daher auch anerkannt (3). Der koprimary Endpunkt aus ESS und MWT stellt daher eine zweckmäßige Verknüpfung zweier relevanter Parameter dar.</p> <p>Aufgrund der generellen Auffassung des G-BA zum MWT und der fehlenden Anerkennung im Rahmen der Nutzenbewertung von Pitolisant ist jedoch davon auszugehen, dass der Endpunkt im finalen Beschluss zur Nutzenbewertung für Solriamfetol vom G-BA ebenfalls nicht anerkannt werden wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Takeda ist jedoch der Überzeugung, dass der MWT ein valides Messinstrument für die Narkolepsie darstellt. Deshalb sollte der MWT und die damit erhobenen Daten, entgegen der Meinung des G-</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Solriamfetol nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	BA, als patientenrelevant anerkannt und für die Nutzenbewertung herangezogen werden.	

Literaturverzeichnis

1. Franceschini C, Pizza F, Antelmi E, Folli MC, Plazzi G. Narcolepsy treatment: pharmacological and behavioral strategies in adults and children. *Sleep and Breathing*. 2020;24(2):615-27.
2. Emsellem HA, Thorpy MJ, Lammers GJ, Shapiro CM, Mayer G, Plazzi G, et al. Measures of functional outcomes, work productivity, and quality of life from a randomized, phase 3 study of solriamfetol in participants with narcolepsy. *Sleep Medicine*. 2020;67:128-36.
3. Littner MR, Kushida C, Wise M, G. Davila D, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, et al. Practice Parameters for Clinical Use of the Multiple Sleep Latency Test and the Maintenance of Wakefulness Test. *Sleep*. 2005;28(1):113-21.

5.3 Stellungnahme des vfa

Datum	07.09.2020
Stellungnahme zu	Solriamfetol (Sunosi®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. August 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Solriamfetol (Sunosi®) von Jazz Pharmaceuticals veröffentlicht.</p> <p>Solriamfetol ist zugelassen zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie mit bzw. ohne Kataplexie.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none">• für (A) Patienten ohne Kataplexie legte der G-BA Modafinil oder Pitolisant fest,• für (B) Patienten mit Kataplexie legt der G-BA Natriumoxybat oder Pitolisant fest. <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für beide Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die beiden hierzu vom Hersteller vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche stuft das IQWiG als nicht verwertbar ein und begründet dies mit der kurzen Studiendauer, der eingeschränkten Vor- und Begleitmedikation sowie der nicht ausreichenden Ähnlichkeit der Studien. Auch einen dritten adjustierten indirekten Vergleich für die Gesamtpopulation der Patienten mit und ohne Kataplexie lehnt das IQWiG aufgrund der abweichenden Fragestellung ab. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen geringen Zusatznutzen für die Patienten ohne Kataplexie bzw. einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für die Gesamtpopulation.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	07. September 2020
Stellungnahme zu	Solriamfetol / Sunosi®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

1 Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG hat am 17.08.2020 die Nutzenbewertung zu dem neuen Wirkstoff Solriamfetol (Sunosi®) von Jazz Pharmaceuticals veröffentlicht.</p> <p>Solriamfetol (Sunosi®) ist zur Behandlung der Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) indiziert [1].</p> <p>Solriamfetol wird zudem angewendet zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte [1].</p> <p>Obwohl es zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit bei OSA keine zugelassene Therapie gibt, wird Solriamfetol aufgrund der Regelungen der Anlage 3 der Arzneimittelrichtlinie derzeit in dieser Indikation nicht erstattet; ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittelrichtlinie wurde seitens des G-BA am 11.08.2020 eingeleitet.</p> <p>Bei der Narkolepsie handelt es sich um eine seltene, chronische, neurologische Erkrankung, für die es zurzeit keine kurative Therapie gibt. Hauptsymptom der Erkrankung ist die übermäßige Tagesschläfrigkeit der Patienten, die auch als diagnostisches</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Solriamfetol wie folgt bewertet:</p> <p>Für erwachsene Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ist der Zusatznutzen für Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Begründung für Patientengruppe a (Erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie):</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p><i>Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Modafinil</i></p> <p>Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich (Patientengruppe a: Solriamfetol</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterium der Narkolepsie herangezogen wird. Narkolepsie Patienten können häufig weitere Symptome wie Kataplexien, Halluzinationen oder Schlafragmentation in unterschiedlichem Ausmaß und Schweregrad aufweisen. Die Symptomatik der Kataplexie tritt aber nur bei einem Teil der Patienten auf und bestimmt maßgeblich die Klassifikation in die Subtypen Narkolepsie mit Kataplexie (NT1) und Narkolepsie ohne Kataplexie (NT2). Der Subtyp NT1 kann auch dadurch differenziert werden, dass die Patienten einen zu niedrigen Hypocretin-Spiegel aufweisen [2, 3].</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat für die Nutzenbewertung von Solriamfetol die beiden Subtypen NT1 und NT2 (Narkolepsie mit und ohne Kataplexie) herangezogen, um die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) zu bestimmen. Dabei wurden Natriumoxybat und Pitolisant als ZVT für die Population mit Kataplexie (NT1) bestimmt sowie Modafinil und Pitolisant als ZVT für die Population ohne Kataplexie (NT2).</p> <p>Modafinil und Natriumoxybat sind ältere Substanzen, die bereits vor Einführung des AMNOG zugelassen worden sind. Während Modafinil zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie mit und ohne Kataplexie zugelassen ist, hat Natriumoxybat nur eine Zulassung zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie. Die Wirkung von Natriumoxybat ist nicht alleine auf das Symptom der übermäßigen Tagesschläfrigkeit ausgerichtet, sondern auch auf die Behandlung der Kataplexien [4, 5].</p>	<p>vs. Modafinil über den Brückenkomparator Placebo) auf Basis von RCTs mit Solriamfetol sowie Modafinil vor. Die vorgelegten RCTs mit Solriamfetol sowie Modafinil, wie auch die auf diesen Studien basierenden indirekten Vergleiche sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.</p> <p>So waren die in den RCTs erlaubten Vor- und Begleitmedikation zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit und/oder zur Behandlung der Kataplexien zum Teil unterschiedlich eingeschränkt. Auch erfolgte darüber hinaus keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol und Modafinil in Abhängigkeit vom Ansprechen. Des Weiteren wiesen die für die indirekten Vergleiche vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigten RCTs im Vergleichsarm eine Studiendauer von 8 Wochen auf und sind folglich zu kurz, um Aussagen zum Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Unabhängig von den zuvor genannten Aspekten sind die vom pharmazeutischen Unternehmer für Patientengruppe a herangezogenen Studien für einen indirekten Vergleich auch nicht ähnlich genug (u.a. unterschiedliche Vor- und Begleitbehandlung der in die Studien eingeschlossenen Patienten).</p> <p><i>Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Pitolisant</i></p> <p>Zusätzlich hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die von Patientengruppe a und b umfasste Gesamtpopulation erwachsener Patienten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie mit oder</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Jahr 2016/7 wurde Pitolisant (Wakix®), das zur symptomatischen Behandlung der Narkolepsie zugelassen ist, vom G-BA / IQWiG bewertet. Pitolisant hat den orphan drug Status, da es nur für die Behandlung der seltenen Erkrankung Narkolepsie zugelassen ist [6].</p> <p>Zur Behandlung der Narkolepsie stehen nur wenige Behandlungsoptionen zur Verfügung. Nach internationalen und nationalen Leitlinien sowie der Empfehlung von Kallweit et al 2017 sollen Patienten abhängig von ihren Symptomen und der damit einhergehenden Belastungswahrnehmung behandelt werden [2, 7, 8]. Solriamfetol hat eine Zulassung zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit (EDS – excessive daytime sleepiness) bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie), so dass die Behandlung der EDS das Beurteilungskriterium für Solriamfetol darstellt [1]. Die EDS wird mit der bekannten und validierten Epworth Sleepiness Scale (ESS) als patientenberichtetes Erhebungsinstrument operationalisiert [9]. Der Maintenance of Wakefulness Test (MWT) beschreibt hingegen die subjektive Einschlafneigung der Patienten unter kontrollierten Bedingungen [10].</p> <p>Bei den meisten Patienten steht die Behandlung der EDS im Vordergrund, da sie zu unkontrollierbaren Einschlafattacken in unangebrachten Situationen wie z.B. bei der Arbeit, beim Essen oder beim Autofahren führt und daher am belastendsten im Alltag wahrgenommen wird [11, 12].</p>	<p>ohne Kataplexie auch eine weitere, gemeinsame Fragestellung gegenüber der alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapie Pitolisant bedient. Auch der hierfür vorgelegte indirekte Vergleich der Solriamfetol-Studie 14-002 und der Pitolisant-Studien HARMONY I und HARMONY Ibis über den Brückenkomparator Placebo ist analog der Begründung zum indirekten Vergleich <i>Solriamfetol</i> vs. <i>Modafinil</i> nicht geeignet (zu kurze Studiendauer; keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol bzw. Pitolisant; formal fehlende Auftrennung in die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgegebenen Patientengruppen a und b). Darüber hinaus sind die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien in Hinblick auf die zu untersuchende Patientengruppe für einen indirekten Vergleich auch nicht hinreichend ähnlich.</p> <p>Fazit Patientengruppe a:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie keine relevanten Daten vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten indirekten Vergleiche insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Solriamfetol ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie nicht belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Trotz der zur Verfügung stehenden Medikamente besteht weiterhin ein großer Behandlungsbedarf. Zum einen zeigen die tatsächlichen Verordnungsdaten im Vergleich zur Prävalenz, dass anscheinend eine Unterversorgungssituation bei der Behandlung der Narkolepsie besteht, da nur ein geringer Teil der Narkolepsie – Patienten therapiert wird. Zum anderen belegt eine europäische Registerstudie, dass trotz der verfügbaren Arzneimittel Narkolepsie Patienten weiterhin hohe ESS – Werte aufweisen. Viele Patienten sind trotz der verfügbaren Behandlungsoptionen nicht ausreichend hinsichtlich der Reduktion der EDS versorgt, wie Daten des EU-INN Registers belegen [13]. Es besteht kein Zweifel, dass Solriamfetol mit dem dualen Wirkmechanismus als Dopamin- und Noradrenalin-Inhibitor eine notwendige Ergänzung des Therapiespektrums für Patienten mit Narkolepsie darstellt.</p> <p>Die Nutzenbewertung sieht keinen Beleg für einen Zusatznutzen für Solriamfetol in den vom G-BA bestimmten Teilpopulationen von Patienten mit Narkolepsie mit oder Kataplexie, da die Daten als nicht geeignet angesehen werden. So wird zum einen die Studiendauer der pivotalen Studie 14-002 als zu kurz angesehen, zum anderen wird unterstellt, dass das Dosierungsschema nicht den Vorgaben der Fachinformation entspreche.</p> <p>Aus Sicht des BPI ist die Dauer der vorgelegten Studie 14-002 zu Solriamfetol für die Nutzenbewertung geeignet. Es handelt sich um die beste verfügbare Evidenz, zumal die systematische Literaturrecherche der Vergleichssubstanzen gezeigt hat, dass in</p>	<p><u>Begründung für Patientengruppe b (Erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie):</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p><i>Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Natriumoxybat</i></p> <p>Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer analog zur Patientengruppe a einen indirekten Vergleich (Patientengruppe b: Solriamfetol vs. Natriumoxybat über den Brückenkomparator Placebo) auf Basis von RCTs mit Solriamfetol sowie Natriumoxybat vor. Die vorgelegten RCTs mit Solriamfetol sowie Natriumoxybat, wie auch die auf diesen Studien basierenden indirekten Vergleiche sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.</p> <p>So waren die in den RCTs erlaubten Vor- und Begleitmedikation zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit und / oder zur Behandlung der Kataplexien zum Teil unterschiedlich eingeschränkt. Darüber hinaus erfolgte keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol und Natriumoxybat in Abhängigkeit vom Ansprechen. Des Weiteren wiesen die für die indirekten Vergleiche vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigten RCTs im</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Indikation Narkolepsie Studien mit kürzerer Dauer den Standard darstellen. Der G-BA hat in der Nutzenbewertung des Orphan Drugs Pitolisant in der Indikation Narkolepsie eine Studiendauer von 8 Wochen akzeptiert [14]. Obgleich es sich bei der Orphan Drug Bewertung um eine qualitative und nicht quantitative Bewertung wie vom IQWiG handelt, hätte der G-BA hier auch eine Nicht-Eignung der Daten aufgrund der Studiendauer feststellen können Da der Effekt von Solriamfetol bereits innerhalb der ersten 2 Wochen auftritt und in der Folge der Behandlung stabil bleibt, bietet eine längere Studiendauer keinen zusätzlichen Evidenzgewinn [15].</p> <p>Zudem legt der pU im Nutzendossier Langzeitdaten aus der Extensions-Studie 14-005 vor, welche die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten aus den Vorläuferstudien zu Solriamfetol über einen Zeitraum von 52 Wochen bestätigen. Die zweiwöchige, randomisierte Placebo-Phase in der Studie 14-005 bestätigt zudem den schnellen Wirkeintritt von Solriamfetol. Aus Sicht des BPI sollten diese Daten gewürdigt werden, da sie die langfristige Verbesserung der EDS anhand der deutlichen Senkung des ESS zeigen und gleichzeitig ein sehr hoher Anteil der Patienten über eine Verbesserung im patienten-berichteten PGIC berichten. Diese Daten bestätigen den Nutzen von Solriamfetol in der Indikation Reduktion der EDS bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) [15].</p>	<p>Vergleichsarm eine Studiendauer von 8 Wochen auf und sind folglich zu kurz, um Aussagen zum Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Unabhängig von den zuvor genannten Aspekten sind die vom pharmazeutischen Unternehmer für Patientengruppe b herangezogenen Studien für einen indirekten Vergleich auch nicht ähnlich genug (u.a. unterschiedliche Vor- und Begleitbehandlung der in die Studien eingeschlossenen Patienten).</p> <p><i>Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Pitolisant</i></p> <p>Wie bereits unter der Patientengruppe a beschrieben, hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die von Patientengruppe a und b umfasste Gesamtpopulation erwachsener Patienten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie auch eine weitere, gemeinsame Fragestellung gegenüber der alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapie Pitolisant bedient. Wie bereits für Patientengruppe a begründet wurde, ist auch dieser vorgelegte indirekte Vergleich der Solriamfetol-Studie 14-002 und der Pitolisant-Studien HARMONY I und HARMONY Ibis über den Brückenkomparator Placebo nicht für die Nutzenbewertung geeignet (zu kurze Studiendauer; keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol bzw. Pitolisant; formal fehlende Auftrennung in die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgegebenen Patientengruppen a und b). Darüber hinaus sind die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien in Hinblick auf die zu untersuchende</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Dosis der Wirkstoffe wird in der Nutzenbewertung eine nicht zur Fachinformation übereinstimmende Titration von Solriamfetol und auch der zVT Natriumoxybat als einer der Gründe der Nicht-Eignung der vorgelegten Daten beschrieben.</p> <p>Aus Sicht des BPI bilden die eingesetzten festen Dosierungen in den Studien die zugelassenen Dosierungen der beiden Wirkstoffe Solriamfetol und Natriumoxybat ab und sind daher geeignet für die Nutzenbewertung. Die Fachinformation sieht – im Unterschied zur Darstellung in der Nutzenbewertung – kein festgelegtes Dosierungsschema vor [1]. Die Beibehaltung einer festen Dosis ermöglicht die Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Solriamfetol in den Gruppen der Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie). Gerade für die Population der Patienten mit Narkolepsie eignet sich eine feste Dosierung, weil dadurch der indirekte Vergleich gegenüber Natriumoxybat ermöglicht wird, da in den Studien zu Natriumoxybat ebenfalls Patientenpopulationen mit fester Dosierung untersucht worden sind [15]. Um den Effekt von Solriamfetol auf die Reduktion der EDS im Verhältnis zu Natriumoxybat bestimmen zu können, eignen sich die jeweiligen Studienarme mit jeweils fester Dosierung.</p> <p>Im indirekten Vergleich zeigt sich hier eine vergleichbare Wirkung der betrachteten Endpunkte ohne Unterschiede in den Nebenwirkungen. Aus Sicht des BPI sollte das Dosierungsschema dieser Zulassungsstudien für die Nutzenbewertung anerkannt werden, da die Studien vor der Empfehlung durch die EMA geplant und durchgeführt wurden und in dieser heterogenen</p>	<p>Patientengruppe für einen indirekten Vergleich auch nicht hinreichend ähnlich.</p> <p>Fazit Patientengruppe b:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie keine relevanten Daten vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten indirekten Vergleiche insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Solriamfetol ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientenpopulation die Analyse verschiedener Dosierungen unabdingbar ist. Nur durch den Einsatz einer festen Dosis kann die maximale Wirksamkeit mit minimalen Nebenwirkungen über einen adäquaten Zeitraum ermittelt werden. Erst basierend auf dieser Datenlage werden die Empfehlungen der EMA erstellt. Daher erscheint es eine unmöglich erfüllbare Forderung in dieser heterogenen Patientenpopulation der seltenen Erkrankung Narkolepsie die pivotalen Studien aufgrund des Dosierungsschemas und der in der Fachinformation beschriebenen Titration abzulehnen.</p> <p>Insgesamt hat der indirekte Vergleich von Solriamfetol gegenüber den vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien keine Unterschiede in den beiden Populationen Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ergeben [15]. Ein Zusatznutzen von Solriamfetol kann daher mit den zur Verfügung stehenden Methoden nicht gezeigt werden. Dennoch zeigen sich gegenüber Placebo stärkere Effekte auf die Reduktion der EDS als bei den Vergleichssubstanzen [15]. Solriamfetol hat einen wichtigen Stellenwert in der Behandlung der Narkolepsie, da aktuell von einer Unterversorgungssituation auszugehen ist. Aufgrund dessen sollten die vergleichenden Daten im Beschluss des G-BA gewürdigt werden, um den behandelnden Ärzten die beste verfügbare Evidenz zur Auswahl von Arzneimitteln zur Behandlung der seltenen Erkrankung Narkolepsie zu dokumentieren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd., Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Sunosi. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200116146818/anx_146818_de.pdf, [Aufgerufen am: 03.09.2020]. 2020
2. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. URL: https://www.dgsm.de/downloads/akkreditierung_ergebnisqualitaet/S3-Leitlinie_Nicht_erholsamer_Schlaf-Schlafstoerungen.pdf, [Aufgerufen am: 5.11.2019]. 2009
3. Sateia, M. J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest 2014; 146(5): 1387-1394.
4. Teva, Fachinformation Modafinil. URL: <https://www.fachinfo.de>, [Aufgerufen am: 05.09.2020]. 2015
5. UCB Pharma, Fachinformation Natriumoxybat. URL: <https://www.fachinfo.de>, [Aufgerufen am: 05.09.2020]. 2018
6. Bioprojet Pharma, Fachinformation Pitolisant [Aufgerufen am: 05.09.2020]. 2018
7. Billiard, M., Bassetti, C., Dauvilliers, Y., Dolenc-Groselj, L., Lammers, G. J. et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. Eur J Neurol 2006; 13(10): 1035-48.
8. Kallweit, U., Bassetti, C. L. Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy. Expert Opin Pharmacother 2017; 18(8): 809-817.
9. Johns, M.W., The Epworth Sleepiness Scale URL: <https://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/>, [Aufgerufen am: 31.08.2020]. 2020
10. Doghramji, K., Mitler, M. M., Sangal, R. B., Shapiro, C., Taylor, S. et al. A normative study of the maintenance of wakefulness test (MWT). Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1997; 103(5): 554-62.
11. Maski, K., Steinhart, E., Williams, D., Scammell, T., Flygare, J. et al. Listening to the Patient Voice in Narcolepsy: Diagnostic Delay, Disease Burden, and Treatment Efficacy. J Clin Sleep Med 2017; 13(3): 419-425.
12. Raggi, A., Plazzi, G., Ferri, R. Health-Related Quality of Life in Patients With Narcolepsy: A Review of the Literature. J Nerv Ment Dis 2019; 207(2): 84-99.

13. Khatami, R. Kataplexie – eine Differenzialdiagnose zu epileptischen Anfällen. Epileptologie 2012; 29: 33-40.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Pitolisant URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1657/2016-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Pitolisant-D-250.pdf, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 1.11.2016

15. Jazz Pharmaceuticals, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Solriamfetol. [Aufgerufen am: 24.08.2020]. 2020

5.5 Stellungnahme von Priv.-Doz. Dr. med. Ulf Kallweit

Datum	06.09.2020
Stellungnahme zu	Solriamfetol / Sunosi - 2020-05-15-D-548
Stellungnahme von	<p>Priv.-Doz. Dr. med. Ulf Kallweit</p> <p>Facharzt für Neurologie,- Schlafmedizin</p> <p>Leiter Ambulanz für Narkolepsie/ Hypersomnien</p> <p>Leiter Klin. Schlaf- und Neuroimmunologie, Universität Witten/Herdecke</p> <p>Consulting Research Professor, Stanford University (USA)</p> <p>Chair, European Academy of Neurology, Scientific Panel Sleep-Wake Disorders</p> <p>Board Member, European Narcolepsy Network</p> <p>Faculty Member, Academy of Sleep and Consciousness, University of Bern (CH)</p> <p><i>Chair, Task Force, European (EAN- ESRS – EU-NN) Guidelines on Management of Narcolepsy</i></p> <p>Wissenschaftlicher Beirat, Deutsche Narkolepsie Gesellschaft</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. U. Kallweit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeine Anmerkungen zu Narkolepsie und deren Behandlung</p> <p>Die Narkolepsie ist eine seltene (ca. 30-40.000 Menschen in Deutschland betroffen), chronische neurologische Erkrankung, bei der es durch einen immun-vermittelten Untergang von spezialisierten Nervenzellen im Hypothalamus zu verschiedenen neurologischen Defiziten bzw. Symptomen kommt. (1,2)</p> <p>Narkolepsie wird gemäß der internationalen Klassifikation für Schlafstörungen (ICSD-3) (3) in Narkolepsie Typ 1 und Typ 2 unterschieden.</p> <p>Hauptsymptom aller Narkolepsien ist die schwere Tagesschläfrigkeit und Einschlafneigung.</p> <p>Ein weiteres Hauptsymptom der Erkrankung sind sog. Kataplexien. Dabei kommt es, ausgelöst durch eine Emotion, zu einem plötzlichen Verlust des Muskelhaltetonus. (1,4)</p> <p>Narkolepsie ist eine schwere Erkrankung, die regelmäßig mit einer Minderung der Lebensqualität und Leistungsminderung einhergeht. (5,6) Hierbei spielt die Tagesschläfrigkeit die wichtigste Rolle.</p> <p>Die Behandlung der Narkolepsie beinhaltet nicht- medikamentöse Verhaltensmaßnahmen, wie Einplanung von Tagesschlafzeiten, regelmäßige sportliche Aktivität (u.a.), sowie eine medikamentöse Behandlung.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. U. Kallweit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese ist rein symptomatisch und konzentriert sich im Wesentlichen auf die Behandlung der Hauptsymptome Tagesschläfrigkeit und Kataplexie. (1,7)</p> <p>Bei der großen Mehrzahl der Erkrankten ist eine medikamentöse Behandlung erforderlich, oftmals als Kombinationstherapie mehrerer wachfördernder und/oder anti-kataplektisch wirksamer Medikamente. Auch ist bisher oftmals die mehrfache Einnahme von Stimulanzien über den Tag erforderlich (kurze Wirksamkeit einzelner Medikamente).</p> <p>Grundsätzlich besteht weiterhin ein großer Bedarf daran, die Behandlung, vor allem der Tagesschläfrigkeit zu verbessern. Um hierbei auch dem Ziel einer individualisierten Behandlung näher zu kommen, sind verschiedene Therapieansätze (Wirkstoff, – Mechanismen und andere Pharmakokinetik) wichtig und notwendig.</p> <p>In der aktuell vorstellten Europäischen Leitlinie zur Behandlung der Narkolepsie (European Narcolepsy Day, Berlin, 05.09.2020, Manuskript zur Einreichung; und auch bei den US-amerikanischen Leitlinien (8,9) wird Solriamfetol (Sunosi) jeweils mit einer „strong recommendation for the use“ zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie beurteilt.</p> <p>Diese Empfehlungen folgen der sog. „GRADE“ Methodik, die inzwischen weltweit, u.a. auch von der WHO anerkannt ist und zur Erstellung von Leitlinien (u.a.) eingesetzt wird.</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. U. Kallweit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anhand der vorliegenden Studiendaten zu Solriamfetol haben sowohl die Europäischen als auch die US-amerikanischen Experten eine hohe „Quality of Evidence“ bescheinigt und dies als Basis für die Therapieempfehlung genommen.</p> <p>Die Studiendaten sind ein wichtiger Erkenntnisgewinn und zeigen, dass Solriamfetol als mindestens gleichwertig gegenüber den genannten Vergleichstherapien zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit anzusehen ist.</p> <p>Die MWT-Daten zeigen zudem gegenüber anderen Vergleichstherapien eine Überlegenheit (und somit Zusatznutzen). Der MWT ist, im Gegensatz zum ESS-Wert, ein objektiver Wert zur Beurteilung von Schläfrigkeit/ Einschlafneigung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. U. Kallweit

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1) Anmerkung: Es wird aufgeführt: „Für die Nutzenbewertung von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet sind für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden Studien von mindestens 24 Wochen notwendig“.</p> <p>Kommentar:</p> <p>Für die Beurteilung von Wirksamkeit ist bei Medikamenten, die unmittelbar (innerhalb von Stunden) wirksam sind und rein symptomatisch wirksam sind (keine Krankheitsmodulation bewirken oder einen Spiegel aufbauen), ist eine kürzere Beurteilungsdauer zunächst ausreichend.</p> <p>Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit muss dann mit Langzeit-Studien (über 52 Wochen und mehr) beurteilt werden. Dies erfolgte u.a. bereits anhand der Studie 14-005.</p> <p>Zudem erscheint eine längerfristige (>12 Wochen) Behandlung von Erkrankten im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Studie aufgrund der schweren Einschränkungen im Alltag durch die Tagesschläfrigkeit ethisch bedenklich. Ohne medikamentöse Behandlung besteht oftmals Arbeitsunfähigkeit.</p> <p>Des Weiteren muss erwähnt werden, dass in der Nutzenbewertung des Präparats Pitolisant ein zu den Solriamfetol-ähnliches Studiendesign der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis mit</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Solriamfetol wie folgt bewertet:</p> <p>Für erwachsene Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ist der Zusatznutzen für Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Begründung für Patientengruppe a (Erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie):</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p><i>Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Modafinil</i></p> <p>Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich (Patientengruppe a: Solriamfetol vs. Modafinil über den Brückenkomparator Placebo) auf Basis von RCTs mit Solriamfetol sowie Modafinil vor. Die vorgelegten RCTs mit Solriamfetol sowie Modafinil, wie auch die auf diesen</p>

Stellungnehmer: PD Dr. U. Kallweit

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer Dauer von 8 Wochen in der Indikation Narkolepsie vom G-BA als adäquat bewertet und für die Nutzenbewertung akzeptiert wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die vorlegten Studiendaten (mit durchgeführter Studiendauer) werden für die Nutzenbewertung anerkannt.</p>	<p>Studien basierenden indirekten Vergleiche sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.</p> <p>So waren die in den RCTs erlaubten Vor- und Begleitmedikation zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit und/oder zur Behandlung der Kataplexien zum Teil unterschiedlich eingeschränkt. Auch erfolgte darüber hinaus keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol und Modafinil in Abhängigkeit vom Ansprechen. Des Weiteren wiesen die für die indirekten Vergleiche vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigten RCTs im Vergleichsarm eine Studiendauer von 8 Wochen auf und sind folglich zu kurz, um Aussagen zum Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Unabhängig von den zuvor genannten Aspekten sind die vom pharmazeutischen Unternehmer für Patientengruppe a herangezogenen Studien für einen indirekten Vergleich auch nicht ähnlich genug (u.a. unterschiedliche Vor- und Begleitbehandlung der in die Studien eingeschlossenen Patienten).</p>
	<p>2) Anmerkung: Entgegen den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformationen sei in den Studien keine patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol gegeben.</p> <p>Kommentar: In der Fachinformation zu Solriamfetol wird u.a. ausgeführt, dass bei Patienten mit einer „schweren“ Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie eine Startdosis von 150 mg Solriamfetol unmittelbar verabreicht werden kann.</p> <p>Somit handelt es sich bei der Patientenpopulation nicht um eine klassische Dosiseinstellung / Titration nach einem vorgegebenen Schema. Der Beginn der Therapie ist sowohl mit 75mg als auch mit 150mg, je nach Schweregrad der Tagesschläfrigkeit, möglich.</p> <p>In der Studie 14-002 wurde eine heterogene Patientenpopulation mit verschiedenen Schweregraden der EDS eingeschlossen (Baseline-ESS, MWT), die auf die Studienarme Placebo, 75 mg Solriamfetol, 150 mg Solriamfetol randomisiert wurden. Anhand dieser Studienarme mit jeweils fester Dosierung konnte die Wirksamkeit</p>	<p>Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Pitolisant</p> <p>Zusätzlich hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die von Patientengruppe a und b umfasste Gesamtpopulation</p>

Stellungnehmer: PD Dr. U. Kallweit

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Sicherheit der beiden Dosisstärken gegenüber Placebo vergleichen werden. Dieses Studiendesign wurde auch in frühen Studien zu beispielsweise Natriumoxybat (OMC-SXB-15; OMC-SXB-22) verwendet und erlaubt somit auch einen indirekten Vergleich.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die vorgelegten Studiendaten (Dosierung) werden zur Nutzungsbewertung anerkannt.</p> <p>3) Anmerkung: Vergleich mit Pitolisant</p> <p>Kommentar: Pitolisant ist „zweckmäßige Vergleichstherapie“ in beiden definierten Narkolepsie-Populationen. Die im Dossier gezeigten signifikanten Effekte von Solriamfetol vs. Pitolisant im MWT zeigen einen klinisch relevanten Vorteil bezüglich der Verbesserung der EDS und sollten in der Nutzenbewertung gewürdigt werden (siehe auch oben).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die vorgelegten Studiendaten (Vergleichstherapie/MWT) werden zur Nutzungsbewertung anerkannt und der objektive Zusatznutzen wird anerkannt.</p>	<p>erwachsener Patienten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie auch eine weitere, gemeinsame Fragestellung gegenüber der alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapie Pitolisant bedient. Auch der hierfür vorgelegte indirekte Vergleich der Solriamfetol-Studie 14-002 und der Pitolisant-Studien HARMONY I und HARMONY Ibis über den Brückenkomparator Placebo ist analog der Begründung zum indirekten Vergleich <i>Solriamfetol vs. Modafinil</i> nicht geeignet (zu kurze Studiendauer; keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Doseinstellung von Solriamfetol bzw. Pitolisant; formal fehlende Auftrennung in die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgegebenen Patientengruppen a und b). Darüber hinaus sind die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien in Hinblick auf die zu untersuchende Patientengruppe für einen indirekten Vergleich auch nicht hinreichend ähnlich.</p> <p>Fazit Patientengruppe a:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie keine relevanten Daten vor. Der G-BA</p>

Stellungnehmer: PD Dr. U. Kallweit

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>betrachtet die dargelegten indirekten Vergleiche insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Solriamfetol ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie nicht belegt.</p> <p><u>Begründung für Patientengruppe b (Erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie):</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p><i>Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Natriumoxybat</i></p> <p>Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer analog zur Patientengruppe a einen indirekten Vergleich (Patientengruppe b: Solriamfetol vs. Natriumoxybat über den Brückenkomparator Placebo) auf Basis von RCTs mit Solriamfetol sowie Natriumoxybat vor. Die vorgelegten RCTs mit Solriamfetol sowie Natriumoxybat, wie auch die auf diesen Studien</p>

Stellungnehmer: PD Dr. U. Kallweit

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>basierenden indirekten Vergleiche sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.</p> <p>So waren die in den RCTs erlaubten Vor- und Begleitmedikation zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit und / oder zur Behandlung der Kataplexien zum Teil unterschiedlich eingeschränkt. Darüber hinaus erfolgte keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Dosiseinstellung von Solriamfetol und Natriumoxybat in Abhängigkeit vom Ansprechen. Des Weiteren wiesen die für die indirekten Vergleiche vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigten RCTs im Vergleichsarm eine Studiendauer von 8 Wochen auf und sind folglich zu kurz, um Aussagen zum Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Unabhängig von den zuvor genannten Aspekten sind die vom pharmazeutischen Unternehmer für Patientengruppe b herangezogenen Studien für einen indirekten Vergleich auch nicht ähnlich genug (u.a. unterschiedliche Vor- und Begleitbehandlung der in die Studien eingeschlossenen Patienten).</p> <p><i>Indirekter Vergleich Solriamfetol vs. Pitolisant</i></p>

Stellungnehmer: PD Dr. U. Kallweit

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Wie bereits unter der Patientengruppe a beschrieben, hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die von Patientengruppe a und b umfasste Gesamtpopulation erwachsener Patienten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie auch eine weitere, gemeinsame Fragestellung gegenüber der alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapie Pitolisant bedient. Wie bereits für Patientengruppe a begründet wurde, ist auch dieser vorgelegte indirekte Vergleich der Solriamfetol-Studie 14-002 und der Pitolisant-Studien HARMONY I und HARMONY Ibis über den Brückenkomparator Placebo nicht für die Nutzenbewertung geeignet (zu kurze Studiendauer; keine den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation entsprechende, patientenindividuelle Doseinstellung von Solriamfetol bzw. Pitolisant; formal fehlende Auftrennung in die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgegebenen Patientengruppen a und b). Darüber hinaus sind die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien in Hinblick auf die zu untersuchende Patientengruppe für einen indirekten Vergleich auch nicht hinreichend ähnlich.</p> <p>Fazit Patientengruppe b:</p>

Stellungnehmer: PD Dr. U. Kallweit

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie keine relevanten Daten vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten indirekten Vergleiche insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Solriamfetol ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für erwachsene Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S, Kallweit U, et al. Narcolepsy - clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:519-539.
2. Latorre D, Kallweit U, Armentani E, et al. T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons. *Nature*. 2018;562:63-68.
3. AASM: American Academy of Sleep Medicine. ICSD-3: International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine. Darien, IL, 2014.
4. Triller A, Kallweit U. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Narkolepsie. *DNP* 2017,18 (S1):40-45
5. Dodel R, Peter H, Spottke A, et al. Health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Med*. 2007;8:733-41
6. Jennum P, Ibsen R, Petersen ER, Knudsen S, Kjellberg J. Health, social, and economic consequences of narcolepsy: a controlled national study evaluating the societal effect on patients and their partners. *Sleep Med*. 2012;13:1086-93.
7. Kallweit U, Bassetti CL. Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy. *Exp Opin Pharmacother* 2017;18:809-17.
8. https://www.europeansleepfoundation.ch/wp-content/uploads/program/2020/END2020DIGITAL_program.pdf
9. Treatment of Central Disorders of Hypersomnolence: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. Online June 15, 2020 (www.AASM.org)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Solriamfetol D-548

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 21. September 2020
von 14:00 Uhr bis 14:24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Jazz Pharmaceuticals:**

Herr Löchle
Herr Dr. Yildiz
Herr Dr. Koch
Herr Dr. Schnorpfeil

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Morys
Frau Knierim

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.:**

Frau Schwegk
Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer der **Universität Witten/Herdecke:**

Her PD Dr. Kallweit

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im §35a-Verfahren. Es geht um den Wirkstoff Solriamfetol zur Behandlung eines Teilgebietes, nämlich der Narkolepsie. Wir haben als Basis der heutigen Nutzenbewertung die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. August dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben, zum einen Jazz Pharmaceuticals als pharmazeutischer Unternehmer, dann als weiteres pharmazeutisches Unternehmen Takeda Pharma Vertriebs GmbH, als Kliniker Herr Privatdozent Dr. Ulf Kallweit von der Universität Witten/Herdecke, dort Leiter der Ambulanz für Narkolepsie, und von den Pharmavereinigungen haben Stellung genommen der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Wir führen wieder ein Wortprotokoll. Dementsprechend muss ich die Anwesenheit feststellen. Für die Firma Jazz als pharmazeutischen Unternehmer müssten da sein zum einen Herr Löchle, Herr Dr. Yildiz, Herr Dr. Koch, Herr Dr. Schnorpfeil. Für Takeda sind da: Herr Dr. Morys und Frau Knierim, für den vfa Herr Rasch und Herr Werner, für den BPI Frau Schwegk und Herr Dr. Wilken. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Erkennbar nicht. Dann sind wir vollständig. Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte, bezogen auf den Wirkstoff und das Anwendungsgebiet sowie auf die Dossierbewertung des IQWiG vorzutragen. Dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Wer macht das für Jazz? – Herr Löchle, bitte, Sie haben das Wort.

Herr Löchle (Jazz): Danke, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Einladung zur Anhörung zu Solriamfetol. Ich möchte uns zunächst kurz vorstellen, bevor ich auf die inhaltlichen Punkte zu sprechen komme. Mein Name ist Thorsten Löchle, und ich bin Leiter der Geschäftseinheit Neuroscience bei Jazz Pharmaceuticals. Gleichzeitig eingewählt haben sich Herr Dr. Mario Yildiz, Neurologe und Medical Advisor, Herr Dr. Andreas Koch, Medical Director Neuroscience und Dr. Willi Schnorpfeil von Value & Dossier, die uns bei dem Dossier unterstützt haben.

Wie bereits erwähnt, sprechen wir heute über unser Präparat Sunosi mit dem Wirkstoff Solriamfetol in der Indikation Narkolepsie. Bei der Narkolepsie handelt es sich um eine seltene Erkrankung, für die bislang keine kurative Behandlungsmöglichkeit besteht. Narkolepsie kann bereits in relativ jungem Alter auftreten und führt für die betroffenen Patienten und ihr Umfeld zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen, die ein Leben lang anhalten. Narkolepsie ist symptomatisch dadurch gekennzeichnet, dass alle Patienten an übermäßiger Tagesschläfrigkeit leiden, die durch unvermittelte und unkontrollierbare Einschlafattacken gekennzeichnet ist. Die exzessive Tagesschläfrigkeit der Narkolepsie ist nicht mit einer bloßen Müdigkeit gleichzusetzen, da sie auch in unangemessenen und vollkommen unvorhergesehenen Situationen wie beispielsweise in der Schule, während der Arbeitszeit oder beim Autofahren auftritt. Junge Patienten erleiden häufig ein Leben lang soziale und berufliche Nachteile, da sie durch die unkontrollierbaren Einschlafattacken oft nicht in der Lage sind, eine Berufsausbildung oder ein Studium abzuschließen. Besonders beim Autofahren kann es zu gefährlichen Einschlafattacken kommen, sodass ein erhöhtes Unfallrisiko vorliegt. Dies führt nicht nur zu erheblichen Beeinträchtigungen für die Betroffenen, sondern kann zugleich in einer Gefährdung ihres Umfeldes resultieren. Übermäßige Tagesschläfrigkeit stellt insofern eine hohe Belastung für die Patienten und deren Umfeld dar.

Solriamfetol ist ein neues Medikament mit einem dualen Wirkprinzip aus Dopamin- und Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer und führt zu einer deutlichen Reduktion der Tagesschläfrigkeit, also einer höheren Wachheit der Patienten während des Tages, die durch andere Medikamente in diesem Ausmaß so nicht erreicht wird. In der Folge berichten die Patienten über eine signifikante Verbesserung ihres Gesundheitszustandes. Sie zeigen insgesamt einen besseren Gesundheitszustand und eine bessere Vitalität während des Tages.

Wir haben in unserer Stellungnahme im Wesentlichen drei Punkte der Bewertung des IQWiG aufgegriffen, um darzulegen, dass wir die vorgelegten Daten für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Solriamfetol als geeignet ansehen. Diese drei Punkte betreffen die Studiendauer, die Dosierung und die Begleitmedikation. Die Studiendauer entspricht der im Anwendungsgebiet üblichen und von der Zulassungsbehörde im Zusammenhang mit der Erkrankung des Schlafes geforderten Studiendauer. Zudem konnten wir Langzeitdaten über ein Jahr präsentieren, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol bestätigen. Das feste Dosierungsschema in der Studie 14-002 entspricht unseres Erachtens den Vorgaben der Fachinformation. Die Begleitmedikation ist für die Betrachtung des Nutzens und des Zusatznutzens von Solriamfetol von untergeordneter Bedeutung.

Warum ist es uns wichtig, dass die Daten als geeignet angesehen werden? Patienten mit Narkolepsie mit dem Primärsymptom exzessive Tagesschläfrigkeit haben nach wie vor einen hohen Behandlungsbedarf, was etwa durch die Daten des europäischen Narkolepsieregisters aufgezeigt wird. Wir haben in unserem Dossier über indirekte Vergleiche dargelegt, dass Solriamfetol nicht nur eine zusätzliche Therapieoption für Narkolepsiepatienten bietet, sondern darüber hinaus einen Nutzen und Zusatznutzen, der aus der deutlich besseren Reduktion der Tagesschläfrigkeit resultiert.

Mit Solriamfetol erreichen viele Patienten Werte auf der ESS Epworth Sleepiness Scale, die dem Normbereich entsprechen. Um dies noch einmal zu verdeutlichen: Diese Patienten sind dann beispielsweise in der Lage, ihre Berufsausbildung abzuschließen oder regulär einer Arbeit nachgehen zu können. Wir sehen die Studienlage von Solriamfetol in der seltenen Erkrankung Narkolepsie als geeignet an, um die Vorteile von Solriamfetol gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien zu demonstrieren. – Wir freuen uns auf die Diskussion und Ihre Fragen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Löchle, für diese Einführung. Ich schaue jetzt in die Runde. Gibt es Fragen? – Leider haben wir heute in der Anhörung keinen Kliniker dabei. – Wer möchte fragen? – Herr Vervölgyi, IQWiG, bitte. – Herr Vervölgyi, darf ich kurz etwas sagen? Ich hätte an die Kliniker die Frage gerichtet, ob es schon Erkenntnisse gibt, die möglicherweise Anhaltspunkte dafür geben könnten, wie Solriamfetol im Vergleich zu anderen in dieser Indikation eingesetzten Wirkstoffen steht. Einer der Kliniker hat Stellung genommen und gesagt, das Argument, 12-Wochen-Studiendauer ist zu kurz, sei hier nur eingeschränkt tragfähig, weil bei Medikamenten, die wie der in Rede stehende Wirkstoff innerhalb von Stunden und rein symptomatisch wirksam seien, das heißt, die keine Krankheitsmodulation bewirkten, eine Beurteilungsdauer von zwölf Wochen zunächst ausreichend sei, und da ein Stück weit die Aussage, zwölf Wochen sind zu kurz, hier ins Leere ginge. Vielleicht könnten Sie dazu, Herr Vervölgyi, wenn Sie Ihre Frage stellen, auch zwei, drei Takte sagen. Das war die Stellungnahme, die Herr Kallweit von Witten/Herdecke abgegeben hatte. Darüber werden wir uns mit Sicherheit unterhalten müssen und uns damit auseinandersetzen haben. – Bitte schön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank, Herr Hecken. – Genau darauf wollte ich eingehen. Die Stellungnahme habe ich gelesen. Auch wenn man hier davon ausgeht – – Es ist eine rein symptomatische Behandlung, ja. Trotzdem sind die Patienten chronisch krank und erhalten Solriamfetol oder die Vergleichstherapien jeweils über Jahre hinweg. Auch wenn die Anflutung und die Wirksamkeit bezogen auf gewisse Parameter vielleicht schnell eintritt, geht es in der Nutzenbewertung darum, zu schauen, wie das im Vergleich zur Vergleichstherapie und über einen längeren Zeitraum ist und das nicht nur für die Wirksamkeitsendpunkte, sondern selbstverständlich auch für die Nebenwirkungen, die in der Bewertung auch eine Rolle spielen, und zwar eine große Rolle. Da sind sicherlich Daten von unter zwölf Wochen – – Da muss man sagen, wir haben hier den indirekten Vergleich, der eigentlich nur über acht Wochen geht, weil alle Vergleichsstudien nicht länger als acht Wochen sind. Da muss man sich schon fragen, ob das eine ausreichende Studiendauer ist. Es gibt nun verschiedene Situationen – – Das ist auch in der Nutzenbewertung so gewesen, auch immer mal in den Studiendauern, auch in der chronischen Situation, die unter 24 Wochen ging, was eigentlich üblich ist, aber unter zwölf Wochen, daran kann ich mich nicht erinnern. Von daher wäre meine Frage, ob der pU sich dazu äußern kann. Aber ich würde sagen, das ist in der Situation als zu kurz anzusehen, vor allem im Hinblick auf die Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Also dann noch mal an den pU: Bitte noch Ihre Ratio für diese zwölf Wochen und vielleicht noch ein wenig Bewertung aus Ihrer Sicht zu diesem Kritikpunkt, den das IQWiG aufgemacht hat. – Herr Löchle.

Herr Löchle (Jazz): Recht herzlichen Dank für die Frage, Herr Vervölgyi. – Ich werde versuchen, so gut wie möglich darauf zu antworten. Aus unserer Sicht gibt es formal zwei wesentliche Gründe, warum zwölf Wochen ausreichen sollten. Das eine ist – das ist auch in dem Beratungsgespräch vom G-BA so empfohlen worden –, dass zwölf Wochen als Studiendauer ausreichend sein sollten, und zum anderen gibt die EMA in ihrer Guideline vor, dass für Insomnien – es gibt leider keine Guidelines in der EMA für Narkolepsie – zwölf Wochen die ausreichende Studiendauer sein sollte. Des Weiteren sehen wir in unseren Studien, dass wir bereits nach einer Woche eine gute Wirksamkeit erzielt haben und die dann über zwölf Wochen im doppelblinden randomisierten Stadium erhalten bleibt. Wir sehen also, dass keine Effektverzerrung auf unserer Seite stattfindet. Darüber hinaus haben wir – wir haben auch den Bereich Nebenwirkungen usw. – über 52 Wochen im Singlearm die Patienten noch verfolgt und gesehen, dass die über die 52 Wochen zu einer stabilen Wirksamkeit führen, aber nicht zu einer erhöhten Nebenwirkungsproblematik in der Dauertherapie führt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Löchle. – Ich bin jetzt etwas irritiert, weil Sie auf die Beratung beim G-BA rekurrieren und sagen, da sei insoweit beraten worden, als gesagt worden sei, es seien zwölf Wochen ausreichend. Wir suchen das gerade und können es spontan nicht finden, weil das eigentlich gerade mit Blick auf die Nebenwirkungsprofile etc. pp. unserer Beratungspraxis widerspricht. Könnten Sie mir da mal auf die Sprünge helfen? Vielleicht werden wir währenddessen auch fündig. – Bitte, Herr Löchle.

Herr Löchle (Jazz): Ich würde an dieser Stelle, wenn Sie erlauben, an Herrn Dr. Schnorpfeil weiterleiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Dr. Schnorpfeil.

Herr Dr. Schnorpfeil (Jazz): Wir waren im Beratungsgespräch, und da findet sich im Protokoll die Passage, dass „direkt vergleichende Studien in der Indikation bis zu zwölf Wochen ausreichend sein können“. Das haben wir zum Anlass genommen, dass die zwölf Wochen akzeptiert werden können. Wir haben es so interpretiert, wie es Herr Löchle ausgeführt hat. Dadurch, dass wir die Langzeitdaten über 52 Wochen vorlegen können, die Patienten hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen über ein Jahr beobachtet worden sind, haben wir tatsächlich ausreichende Daten, um auch für die Langzeitbetrachtung Evidenz bereitstellen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erstens direkt vergleichend und zweitens haben Sie auch sicher den zweiten Halbsatz des ersten Teiles des Satzes parat, den Sie gerade vorgelesen haben? „... können geeignet sein, jedoch“ – und dann kommt der entscheidende Punkt – „könnte daraus für eine Langzeitwirkung etc. pp. keine Folgerungen abgeleitet werden.“ Das ist der zweite Absatz, der dahinter kommt. Den hatten wir auch gefunden.

Herr Dr. Schnorpfeil (Jazz): Ich habe es aktuell nicht eins zu eins vorliegen, aber wenn Sie das so vorlesen, dann stimmt das schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich kann es Ihnen vorlesen, ja, nur damit wir es richtig im Protokoll haben. Selektives Zitieren ist immer nicht so gut. – Okay. Jetzt habe ich noch mal Herrn Vervölgyi, bitte schön.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte noch etwas ergänzen, nämlich: Selbst wenn man sagen würde, zwölf Wochen wären in Ordnung, haben wir hier trotzdem einen indirekten Vergleich. Der indirekte Vergleich muss dann auch zwölf Wochen lang sein, aber wir haben als Vergleichszeit nur acht Wochen. Dann würde auch das Argument mit den zwölf Wochen nicht gelten.

(Zuruf)

– Ja. Ach so. – Ein weiteres Argument in den Stellungnahmen –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das habe ich eben gesagt. Im ersten Satz ist die Rede von direkt vergleichenden Studien; hier haben wir den indirekten Vergleich, also schon mal okay, und dann kommt noch der zweite Halbsatz. Okay. – Bitte schön, Herr Vervölgyi, ich wollte Sie nicht unterbrechen. Aber jetzt haben wir es auch im Protokoll.

Herr Dr. Vervölgyi: – ist, dass – und daran schließt sich meine Frage an –, aus ethischen Gründen eine längere Studie placebovergleichend nicht angemessen wäre. Meine Frage wäre, warum Sie keine direkt vergleichende Studie gemacht haben, weil Modafinil und Natriumoxybat schon langjährig zugelassen sind. Für Pitolisant wäre es schwierig gewesen, aber bei den anderen beiden wäre es doch zumindest eine Option gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte vom pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Löchle, bitte.

Herr Löchle (Jazz): Ich würde gerne, wenn Sie erlauben, an Herrn Dr. Koch weiterleiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Koch, bitte.

Herr Dr. Koch (Jazz): ...(akustisch unverständlich). Zum einen ist es –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Koch, könnten Sie etwas näher ans Mikrofon gehen? Sie sind nur fragmentarisch zu verstehen.

Herr Dr. Koch (Jazz): Bin ich jetzt besser zu verstehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, nicht besser.

Herr Dr. Koch (Jazz): Ich hoffe, man kann mich trotzdem verstehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt geht es besser. Also faktisch in den Bildschirm reinkrabbeln, und dann geht es. Vielleicht auch den Gebissstatus überprüfen. Bitte.

Herr Dr. Koch (Jazz): Vielen herzlichen Dank für die Frage, die ich gern beantworten möchte. – Zum einen ist es so, dass das IQWiG durchaus Brückenkomparatorstudien oder Vergleiche zulässt, das andere ist, dass zum einen die Sache der doppelblinden placebokonfigurierten Studien hier mit Natriumoxybat prinzipiell eigentlich nicht möglich ist aufgrund der doppelten Einnahme, die nachts erfolgen muss, und da ist eine Verblindung nicht möglich. Zum anderen war der gewählte Endpunkt bzw. das, was man unsererseits untersuchen wollte, die exzessive Tageschläfrigkeit. Von daher hat man sich an die Brückenkomparatoren Placebo gehalten. Das ist der Hauptgrund, warum wir keine direkte Vergleichsstudie aufgesetzt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, eine kurze Nachfrage dazu. Nicht verblindbar ist natürlich nicht wahr. Es gibt Techniken, in einer Situation, in der die Gabe unterschiedlich ist und auch eine nächtliche Gabe, zum Beispiel durch ein Double-Dummy-Verfahren, trotzdem eine Verblindung aufrechtzuerhalten. Das Argument verstehe ich nicht ganz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann noch einmal Herr Koch zum Double-Dummy.

Herr Dr. Koch (Jazz): Mein Einwand ist: Ich gehe davon aus, dass es nicht ursprünglich angedacht war und deshalb wurde Placebo als Komparator hier eingesetzt. Dieses Studiendesign wurde durch die FDA für die Zulassung akzeptiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Danke schön. Weitere Fragen? – Niemand mehr. Dann scheint alles gesagt zu sein. Das ging sehr flott. pU, möchten Sie noch drei, vier Sätze sagen? Es gibt relativ wenig zu diskutieren. Die entscheidende Frage ist: Reicht der indirekte Vergleich, reichen die zwölf Wochen? Damit werden wir uns zu beschäftigen haben und daraus abgeleitet beantwortet sich alles andere. – Wer möchte aus Ihrer Sicht kurz zusammenfassen? Herr Löchle, machen Sie das wieder?

Herr Löchle (Jazz): Ja, das mache ich gern wieder. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke für die Möglichkeit, ein kurzes Schlussstatement geben zu können. Wir bedanken uns für die kurzen Fragen und die konstruktive Atmosphäre. Wir sehen bei Solriamfetol in beiden Dosierungen einen hohen Anteil von Patienten, für die sich sowohl bei den primären Endpunkten der ESS Epworth Sleepiness Scale, einem Patientenfragebogen und bei dem objektiv gemessenen multiplen Wachbleibetest als auch beim Gesundheitszustand und der Lebensquantität, insbesondere der Vitalität eine signifikante Verbesserung eingestellt hat. Die Effekte bleiben erhalten, wie die Langzeitdaten

der Studie 14-005 demonstrieren. Mit Solriamfetol wird eine Verbesserung der Hauptsymptomatik der Narkolepsie, der exzessiven Tagesschläfrigkeit erreicht, was für viele Patienten die Rückkehr in einen normalen Gesundheitszustand bedeutet. Wir sehen die von uns vorgestellten indirekten Vergleiche als geeignet an, um einen Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol gegenüber den vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu zeigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier kurz diskutiert worden ist, in unsere Bewertung einzubeziehen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich bedanke mich bei Ihnen, die extern zugeschaltet waren und wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:24 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Solriamfetol

Stand: Mai 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Solriamfetol

zur Behandlung von exzessiver Schläfrigkeit bei Narkolepsie oder obstruktiver Schlafapnoe

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Tabelle II. „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Bei obstruktiver Schlafapnoe: <ul style="list-style-type: none">- Atemwegs-Überdrucktherapie,- chirurgische Intervention. Bei Narkolepsie: <ul style="list-style-type: none">- nicht angezeigt.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none">- Pitolisant, Beschluss vom 19.01.2017
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Solriamfetol - Sunosi®	Sunosi wird angewendet zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie).
Pitolisant N07XX11 Wakix®	Wakix wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie (siehe auch Abschnitt 5.1). (Fachinformation Wakix® Stand 08/2018)
Modafinil N06BA07 Modafinil- neuraxpharm®	Modafinil-neuraxpharm Tabletten sind angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie einhergeht. Exzessive Schläfrigkeit wird definiert als Schwierigkeit, wach zu bleiben, sowie als eine erhöhte Einschlafneigung in unangemessenen Situationen. (Fachinformation Modafinil-neuraxpharm® Stand 06/2014)
Natriumoxybat N07XX04 Xyrem®	Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie bei erwachsenen Patienten. (Fachinformation Xyrem® Stand 08/2018)
Methylphenidat N06BA04 Ritalin® 10mg	Narkolepsie: Zwanghafte Schlafanfälle während des Tages (Narkolepsie) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie. Die Symptome der Narkolepsie umfassen Tagesmüdigkeit, nicht angebrachte Schlafepisoden und plötzlichen Verlust des Muskeltonus. (Fachinformation Ritalin® 10 mg Stand 10/2018)
Clomipramin N06AA04 Clomipramin- neuraxpharm®	[...] Schlaf lähmung, Kataplexie, hypnagoge Halluzinationen bei Narkolepsie. (Fachinformation Clomipramin-neuraxpharm® Stand 09/2014)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-065 (Solriamfetol)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 8. Mai 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	6
3.4 Leitlinien.....	17
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	22
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	23
Leitlinien in Medline (PubMed) am 09.04.2019	25
Referenzen	26
Anhang	27

Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnea–hypopnea index
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CPAP	Continuous positive airway pressure
ESS	Epworth Excessive Sleepiness Score
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MAD	Mandibular advancement device
MWT	Maintenance of Wakefulness Test
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OCEBM	Oxford Centre for Evidence-based Medicine
OSA	Obstructive sleep apnea
P20	pitolisant up to 20 mg/d
P40	pitolisant up to 40 mg/d
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SX	Sodium Oxybate
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) oder obstruktiver Schlafapnoe einhergeht.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Narkolepsie und Schlafapnoe durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.04.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategien ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 465 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 9 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2017 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Januar 2017 – Pitolisant

Anwendungsgebiet

Wakix® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Pitolisant ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

AWG 1: Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) einhergeht.

Lehert P et al., 2018 [7].

Multiple treatment comparison in narcolepsy: a network meta-analysis

Fragestellung

The aim of the present study was to conduct a systematic review of the literature to identify RCTs that compared the safety and efficacy of medical treatments for narcolepsy, and to perform network meta-analysis, using the current Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines

Methodik

Population:

- Patients were adults with or without cataplexy irrespective of gender and age.

Intervention:

- An intervention was any treatment with results in at least one RCT and a drug that had marketing approval in narcolepsy indication.

Komparator:

- The comparison was made between the identified treatments and placebo (considered as control treatment).

Endpunkte:

- Epworth Excessive Sleepiness Score (ESS)
- Maintenance of Wakefulness Test (MWT)
- number of cataplexy (CTP) attacks during the treatment exposure
- safety reporting of adverse events (AEs) during the treatment exposure

Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum: k.A.
- PubMed/MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, Cochrane Library), the Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE, Cochrane Library), the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR, Cochrane Library), World Health Organization (WHO) International Trials Registry Platform (ICTRP) search portal, ClinicalTrials.gov, the US Food and Drug Administration (FDA) website, and the EMA website.

- For the literature search on the databases, the following keywords were used: “modafinil” or “armodafinil” and “narcolepsy,” “pitolisant,” “sodium oxybate,” or “gamma-hydroxybutyrate (GHB)” and “narcolepsy,” “modafinil,” and “narcolepsy,” “amphetamines,” and “narcolepsy.”

Qualitätsbewertung der Studien:

- The methodological quality of selected studies was evaluated using three validity domains (internal, external, and statistical validity).

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 RCTs were considered to be eligible for network meta-analysis

Qualität der Studien:

- Almost all the trials were acceptable for internal validity, external validity, and statistical concerns.

Studienergebnisse:

- 14 RCTs (three drug treatments, and six doses were identified: sodium oxybate (6 and 9 g/d), modafinil (between 200 and 400 mg/d), and pitolisant (up to 20 and up to 40 mg/d) and all of them had a placebo arm)
- efficacy assessment
 - For ESS (12 studies), only three interventions reached a significant mean difference when compared with placebo: P40 (−3.05) (95% confidence interval [CI] = −5.24% to −0.85%) ($p < .001$), SX9 (−2.94) (95% CI = −5.04% to −0.85%) ($p < .001$), and modafinil (−2.37) (95% CI = −3.41% to −1.32%) ($p < .001$), without statistical differences between them. Homogeneity across studies ($p = .16$), and slight between-design inconsistency ($p = .02$) were found.
 - The MWT (12 studies) measured the mean changes in time (minutes) from baseline. There was significant heterogeneity across studies ($p < .001$), and no between-day design inconsistency ($p = .601$) was found. Significant relative benefits when compared with placebo were found for P40 (4.88 min) (95% CI = 0.57% to 9.20%) ($p = .009$) and modafinil (1.85 min) (95% CI = 0.16% to 3.55%) ($p < .001$).
 - Cataplexy (eight studies), and the difference was calculated by SMD converted by linear calibration into decrease of weekly rate of cataplexies (DWRC). Significant reductions were observed for two treatments: P40 (SMD = −.52) (95% CI = −.90% to −.13%) ($p < .001$) (DWRC = −5.9), SX9 (SMD = −.41) (95% CI = −.79% to .032%) ($p = .023$) (DWRC = −5.2). No marked or significant heterogeneity across studies ($p = .51$) or between design inconsistency ($p = .09$) were found.
- safety assessment (Thirteen studies provided results on safety)
 - The main safety endpoint was the OSS and its subdivision into three categories of TEAEs during treatment exposure,
 - Placebo was confirmed as the safest intervention, followed by four treatments with similar p-values, including P20, P40, SX6, and modafinil, characterized by an acceptable IRR <1.5.

- Only SX9 was characterized by a higher IRR compared with placebo (IRR = 3.86, 95% CI = 2.32% to 6.4%) (p < .001)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Modafinil (200–400 mg/d), sodium oxybate 9 g/d, and pitolisant up to 40 mg/d had similar efficacy in reducing excessive day time sleepiness. Only sodium oxybate 9 g/d and pitolisant up to 40 mg/d were shown with a comparable beneficial effect on cataplexy. Overall, Pitolisant was found with the best P score on the BR ratio.

AWG 2: Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit obstruktiver Schlafapnoe einhergeht.

Schwartz M et al., 2018 [8].

Effects of CPAP and mandibular advancement device treatment in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The purpose of this review is to conduct a systematic review and meta-analysis comparing the effects of continuous positive airway pressure (CPAP) with a mandibular advancement device (MAD) in improving the quality of life (sleepiness, cognitive, and functional outcomes) in patients diagnosed with obstructive sleep apnea (OSA).

Methodik

Population:

- patients diagnosed with obstructive sleep apnea (OSA)

Intervention:

- continuous positive airway pressure (CPAP)

Komparator:

- mandibular advancement device (MAD)

Endpunkte:

- Quality of life of the patient, as measured by the 36-Item Short Form Survey (SF36), sleepiness measured with the ESS or the Excessive Daytime Sleepiness Index (EDSI), functional outcomes, cognitive outcomes, Efficacy Apnea–hypopnea index (AHI)

Recherche/Suchzeitraum:

- Three electronic databases were searched for eligible references: MEDLINE through PubMed, the Web of Science, and the Cochrane Library (all searched on July 12, 2016; updated on March 30, 2017)

Qualitätsbewertung der Studien:

- The assessment of risk of bias in the included RCTs was undertaken independently and in triplicate as part of the data extraction process, as described previously, and in accordance with the approach described in Chapter 8 of the Cochrane Handbook.
- A risk of bias table was completed for each included study.
- The quality of evidence assessment and summary of the review findings were conducted with the software GRADE profiler© (Grader©), following the Cochrane Collaboration and GRADE Working Group recommendations.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 studies

Qualität der Studien:

- five studies were considered at high risk of bias, all the remaining seven trials were estimated as unclear

Studienergebnisse:

- The studies included in this systematic review were randomized crossover trials or randomized parallel controlled trials comparing CPAP to MAD.
- A few of the studies included a third intervention group, in particular, a placebo oral appliance, placebo lactose tablet, conservative measures (sleep hygiene), or physical exercise.

Quality of life (SF-36)

- Mental health and physical functioning subscores
 - Four studies reported the SF-36 mental health and physical functioning subscores with no statistical heterogeneity ($Q p > .05$).
 - There was no statistically significant difference in the mean mental health subscore ($p = .238$) nor in the mean physical functioning subscore ($p = .824$) between CPAP and MAD users.
- Mental and physical component
 - Two studies also reported a summary of emotional QoL (Mental Component summary) and physical QoL (Physical Component summary) by calculating the mean average of all of the emotionally relevant items and all of the physically relevant questions.
 - There was no statistically significant difference in the mean mental component QoL ($p = .994$) nor the physical component summary ($p = .827$) between CPAP and MAD users

Functional and cognitive outcomes

- Functional outcomes of sleep questionnaire Four studies reported mean and standard deviation of FOSQ after treatment [24, 27–29]. An increase in FOSQ suggests an increase

in QoL [21]. Statistical heterogeneity was not found ($Q p = .597$; $I^2 = 0\%$), and the fixed-effect model was used.

- There was no statistically significant difference in mean FOSQ between CPAP and MAD users (difference in means = 0.033; 95% CI = - 0.206 to 0.271; $p = .788$) (Online Resource 9).
- Cognitive performance (Trail Making B) Two studies [24, 28] reported data on post-treatment Trail Making B in seconds. Statistical heterogeneity was not found ($Q p = .790$; $I^2 = 0\%$). There was no statistically significant difference in mean cognitive performance measured with Trail Making B test between CPAP and MAD users (difference in means = - 3.458; 95% CI = - 11.424 to 4.507; $p = .395$) (Online Resource 10).

Adverse effects

- Authors reported mild to severe side effects in the CPAP group including dry mouth and stuffy nose, painful or leaky mask, nasal congestion, sleep disruption, noise/inconvenience, eye irritation, and sense of suffocation.
- Reported mild to moderate side effects in the MAD group included excessive salivation, TMJ discomfort, tooth discomfort, sore jaw muscles, dry mouth, occlusal change, and difficulty chewing in the morning (Online Resource 2).

Summary of the evidence and quality of the findings (GRADE)

- The quality of the evidence was moderate for ESS, AHI, and usage compliance due to the risk of bias of the included studies.
- The quality of the evidence was low for the outcomes SF-36 mental health subscore, physical functioning subscore, EDSI, and FOSQ due to risk of bias and small number of studies with small sample size; low evidence grading indicates that further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and it is likely to change the estimate.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Further studies that evaluate the long-term effect of the patients' compliance and preferences over these two types of treatments are needed, as well as take into account the characteristics of each treatment (i.e., different types of devices, titration protocol) in order to better measure and compare the overall benefits that these devices have over quality of life and health of the patients suffering from OSA.

Kuhn E et al., 2017 [6].

Effects of CPAP and Mandibular Advancement Devices on Health-Related Quality of Life in OSA: A Systematic Review and Meta-analysis

Fragestellung

The aim was to compare the effects of CPAP and a mandibular advancement device (MAD) on health-related QoL in OSA.

Methodik

Population:

- adults (aged > 18 years) diagnosed with OSA

Intervention:

- CPAP, MAD,

Komparator:

- inactive control treatment (placebo or no treatment)

Endpunkte:

- Primary outcome: treatment effects on the mental component score (MCS) and the physical component score (PCS) of the SF-36.
- Secondary outcome: treatment effects on the eight dimensions of the SF-36 from baseline to follow-up.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE and the Cochrane Library were searched up to November 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Three authors independently assessed the included studies for quality and their risk of bias using the Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 23 RCTs (2,342 patients)

Charakteristika der Population:

- adults (aged > 18 years) diagnosed with OSA (apnea-hypopnea index of > 5 episodes/h or oxygen desaturation index of > 7.5/h)

Qualität der Studien:

- k.A. im VT

Studienergebnisse:

- Fifteen RCTs (1,754 patients) compared CPAP with an inactive control treatment
- Three RCTs (177 patients) compared MADs with an inactive control treatment
- Four RCTs (310 patients) compared CPAP with MADs
- One RCT (101 patients) directly compared all three interventions

Treatment effects on the mental component score (MCS) and the physical component score (PCS) of the SF-36:

- Compared with an inactive control treatment, CPAP was associated with a statistically significant improvement in the MCS (+ 1.7 points; 95% CI, 0.1-3.2; P = .036; I², 52%) and the PCS (+ 1.7 points; 95% CI, 0.5-2.9; P = .005; I², 50%)

- Compared with an inactive control treatment, MADs were associated with a borderline significant improvement in the MCS (+ 2.4 points; 95% CI, 0.0-4.9; P = .053; I², 0%) and the PCS (+ 1.5 points; 95% CI, -0.2 to 3.2; P = .076; I², 50%)
- When CPAP was compared with MADs, there was no statistically significant difference in treatment effect on the MCS (-0.8 points; 95% CI, -3.4 to 1.9; P = .57) or the PCS (+ 0.2 points; 95% CI, -1.7 to 2.1; P = .84)

Treatment effects on the eight dimensions of the SF-36 from baseline to follow-up:

- studies comparing CPAP with an inactive control treatment, statistically significant increases in all eight subscales of the SF-36 were found.
 - The differences were largest in the vitality (+ 9.3 points; 95% CI, 5.9-12.8; P < .001) and the role physical (+ 9.7 points; 95% CI, 3.9-15.5; P < .001) scales.
- In contrast, MADs were associated with a statistically significant improvement only in the vitality dimension (+ 8.7 points; 95% CI, 1.9-15.5; P = .012) compared with inactive treatments, but not in the other seven dimensions of the SF-36

Anmerkung/Fazit der Autoren

CPAP is an effective treatment for improvement in health-related QoL in OSA. MADs may be just as effective, but further RCTs comparing the effects of the two treatments on health-related QoL are required. CPAP should be offered as the treatment of choice to patients with OSA to improve health-related QoL. MADs should be considered as a valuable alternative treatment.

Iftikhar IH et al., 2017 [5].

Comparative efficacy of CPAP, MADs, exercise-training, and dietary weight loss for sleep apnea: a network meta-analysis

Fragestellung

To synthesize evidence from available studies on the relative efficacies of continuous positive airway pressure (CPAP), mandibular advancement device (MAD), supervised aerobic exercise training, and dietary weight loss in patients with obstructive sleep apnea (OSA).

Methodik

Population:

- Individuals with OSA.

Intervention:

CPAP, MADs, exercise training, and dietary weight loss

Komparator:

- inactive control or an active intervention

Endpunkte:

- Primary outcomes: AHI (events/hour) and ESS (points on 24 point maximum scale)

- Secondary outcomes: ODI (number of desaturations/hour), sleep efficiency (total sleep time/total recording time in percentage e reported in %), and O2 nadir (minimum recorded oxygen saturation e reported as saturation %) as determined from polysomnograms

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, SCOPUS, Web of Science, and Cochrane Central Register of Controlled Trials from inception to September 8, 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- scoring study quality based on modified Cochrane methods

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 80 studies (4325 participants receiving active intervention (72 in exercise training, 269 in dietary weight loss, 679 in MADs, and 3305 in CPAP arms) and 3557 in controls were analyzed)

Qualität der Studien:

- k.A. im VT

Studienergebnisse:

- four RCTs comparing supervised aerobic exercise training to control
- one comparing exercise training to MADs and CPAP
- six RCTs comparing dietary weight loss to control
- seven RCTs comparing MADs to control
- and eight RCTs comparing CPAP and MADs
- 50 RCTs comparing CPAP to control
- four RCTs comparing CPAP and MADs to control in a three-arm trial design

AHI reduction

- based on 56 studies, 66 comparisons, and four active interventions compared with control, CPAP decreased AHI the most [by 25.27 events/hour; 95% confidence intervals (CIs): 22.03-28.52] followed sequentially by exercise training [by 17.23 events/hour (95% CIs: 8.64-25.82)], MADs [by 15.20 events/ hour (95% CIs: 10.91-19.50)], and dietary weight loss [by 12.27 events/hour (95% CIs: 5.75-18.79)]
- non-significant difference between the effect sizes of CPAP and exercise training is non-significant for the reduction in AHI [-8.04 (95% CIs: -17.00 to training and dietary weight loss [-4.96 (95% CIs: -15.74 to 5.82)], and between MADs and weight loss [-2.93 (95% CIs: -10.73 to 4.87)]

Improvement in ESS

- based on 64 studies and 74 comparisons of four active interventions, in comparison to control, exercise training and MADs decreased ESS by 3.08 points (95% CIs: 0.68-5.48) and 2.70 points (95% CIs: 1.78-3.62), respectively, with a non-significant difference of -0.37

(95% CIs: -2.90 to 2.15). CPAP decreased ESS by 2.43 points (95% CIs: 1.92-2.95) and dietary weight loss by 2.12 points (95% CIs: 0.01-4.22).

- non-significant differences in the effect size between CPAP and exercise training [0.64 (95% CIs: -1.79 to 3.08)], between CPAP and MADs [0.26 (95% CIs: -0.64 to 1.18)], between CPAP and dietary weight loss [-0.31 (95% CIs: -2.48 to 1.85)], between exercise training and dietary weight loss [-0.96 (95% CIs: -4.15 to 2.23)], and between MADs and dietary weight loss [-0.58 (95% CIs: -2.88 to 1.71)]

Relative efficacies of interventions on secondary outcomes Secondary outcomes

- None of the included studies for dietary weight loss reported ODI or SE%, hence this intervention did not form part of the network evidence plot.
- Similarly, as only one study on exercise training and one on dietary weight loss reported O2 nadir, these two interventions could not form part of the network evidence plot for comparisons.
- 15 studies and 17 comparisons of three active interventions, in comparison to control, CPAP decreased ODI the most [by 20.40 number/hour (95% CIs: 15.62e25.19)], followed sequentially by MADs [12.58 number/hour (95% CIs: 6.32e18.84)] and exercise training [9.99 number/hour (95% CIs: -2.02 to 22.01)]. While a significant difference between CPAP and MADs [-7.82 (95% CIs: -13.04 to -2.59)] exists, that between exercise training and CPAP and between exercise training and MADs is non-significant. CPAP is ranked first (P score 0.98), MADs second (P score 0.54), and exercise training third (P score 0.45).
- 16 studies and 18 comparisons of three active interventions, in comparison to control, exercise training and MADs improved SE by 4.75% (95% CIs: 1.39-8.12) and 4.31% (95% CIs: 2.19-6.43), respectively, with a nonsignificant difference of -0.44% (95% CIs: -4.28 to 3.40).
- non-significant difference between CPAP and exercise training [1.79% (95% CIs: -1.67 to 5.26)] and that between CPAP and MADs [1.35% (95% CIs: -0.69 to 3.40)]
- Comparisons between CPAP and MADs on O2 nadir showed that CPAP improved O2 nadir the most [by 8.75% (95% CIs: 7.17-10.33)] as compared to MADs [3.56% (95% CIs: 1.23-5.90)] with a significant difference between the two

Anmerkung/Fazit der Autoren

CPAP is the most efficacious in complete resolution of sleep apnea and in improving the indices of saturation during sleep. While MADs offer a reasonable alternative to CPAP, exercise training which significantly improved daytime sleepiness (ESS) could be used as adjunctive to the former two.

Guo J et al., 2016 [4].

Effect of CPAP therapy on cardiovascular events and mortality in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis

Fragestellung

Continuous positive airway pressure (CPAP) therapy may decrease the risk of mortality and cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnea. However, these benefits are not completely clear.

Methodik

Population:

- patients with OSA

Intervention:

- CPAP

Komparator:

- Sham, no control

Endpunkte:

- Primary outcome: cardiovascular events (including mortality, nonfatal myocardial infarction, heart failure, and nonfatal stroke)
- Secondary outcomes: Epworth sleepiness score (ESS), body mass index (BMI), and blood pressure (BP)

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic searches of MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Database

Qualitätsbewertung der Studien:

- The Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and MetaAnalyses (PRISMA) statement was followed.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eighteen studies (4146 patients)

Charakteristika der Population:

- The mean age of the participants was 63.4 years (range 18–85 years).
- Most were men (mean, 75.1 %), 22.3 % had diabetes mellitus, and 34.7 % were smoking.

Qualität der Studien:

- The participants were randomized in all 18 included trials; however, 4 RCTs did not report the details of randomization.
- Twelve studies used satisfactory methods of concealed treatment allocation.
- There was low risk of attrition bias and reporting bias in most of the studies.

Studienergebnisse:

Cardiovascular events

- The risk of cardiovascular events was reported in six studies, with a mean follow-up of 30.5 months.
- There were 1326 patients in the CPAP group, of whom 88 were diagnosed with cardiovascular events (6.6 %).
- There were 1343 patients in the control group, of whom 109 had cardiovascular events (8.1 %).

- The risk of cardiovascular events was comparable between the CPAP and control groups (OR, 0.84; 95 % CI, 0.62–1.13; $p=0.25$; $I^2=0.0$ %)
- The incidence of mortality was reported in 4 studies; there were 9 patient deaths in the CPAP group (0.8 %) and 12 in the control group (1.1 %).
 - CPAP use was not significantly associated with mortality (OR, 0.85; 95 % CI, 0.35–2.06; $p=0.72$; $I^2=0.0$ %).
- The incidence of stroke was reported in only four trials; there were 450 patients in the CPAP group, of whom only 6 were diagnosed with stroke (1.3 %).
 - There were 472 patients in the control group, of whom 13 had stroke (1.9 %). The incidence of stroke was comparable in the CPAP and control groups (RR, 0.56; 95 % CI, 0.18–1.73; $p=0.32$; $I^2=12.0$ %)

Epworth sleepiness score

- The change in ESS was reported in seven trials. There were 1374 patients in the CPAP group and 1369 patients in the control group.
- The level of ESS was significantly decreased in the CPAP group (MD, -1.78; 95 % CI, -2.31 to -1.24; $p<0.00001$; $I^2=76.0$ %) compared with the control group

Body mass index

- Five studies showed the change in BMI.
- There were 649 patients in the CPAP group and 655 patients in the control group.
- Change of BMI was comparable between the two groups (MD, 0.41; 95 % CI, -0.11–0.93; $p=0.12$; $I^2=0.0$ %)

Blood pressure

- the change in SBP and DBP was reported in seven studies
- There were 576 patients in the CPAP group and 595 in the control group.
- CPAP therapy significantly lowered the SBP and DBP compared with the control group (for SBP: MD, -2.03 mmHg; 95 % CI, -3.64 to -0.42; $p=0.01$; $I^2=0$ %; for DBP: MD, -1.79 mmHg; 95 % CI, -2.89 to -0.68; $p=0.001$; $I^2=0$ %)

Anmerkung/Fazit der Autoren

CPAP therapy was associated with a trend of decreased risk of cardiovascular events. Furthermore, ESS and BP were significantly lower in the CPAP group. Larger randomized studies are needed to confirm these findings.

3.4 Leitlinien

AWG 1: Es konnten keine relevanten Leitlinien identifiziert werden.

AWG 2: Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit obstruktiver Schlafapnoe einhergeht.

DGSM, 2017 [1].

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM): S3 Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“; Version 2.0 (August 2017)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- Bei der vorliegenden Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen handelt es sich um ein Update des Kapitels „Schlafbezogene Atmungsstörungen“ der 2009 in der Zeitschrift Somnologie publizierten S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die Literaturrecherche wurde für alle Studien durchgeführt, die bis April 2014 in der Pub-Med-Datenbank und Cochrane Library publiziert wurden. Darüber hinaus wurde aktuelle Literatur bis 12/2015 berücksichtigt, sofern sie den u. g. Kriterien genügte bzw. als wichtig erachtet wurde. Einzige Ausnahme stellt das Update des AASM Manual dar, dass 2016 veröffentlicht wurde.

LoE/GoR

Studienformen, Oxford Level of Evidence

Evidenzgrad	Beschreibung
1a	Evidenz durch systematisches Review randomisierter kontrollierter Studien (RCT)
1b	Evidenz durch eine geeignete geplante RCT
1c	„Alle-oder-Keiner“-Prinzip
2a	Evidenz durch systematisches Review gut geplanter Kohortenstudien
2b	Evidenz durch eine gut geplante Kohortenstudie/RCT mäßiger Qualität (z. B. <80 % Follow-Up)

2c	Evidenz durch Outcome-ResearchStudien
3a	Evidenz durch systematisches Review gut geplanter Fall-Kontrollstudien
3b	Evidenz durch eine Fall-Kontrollstudie
4	Evidenz durch Fallserien/Kohorten und Fall-Kontrollstudien mäßiger Qualität
5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf

Zuordnung von Empfehlungsgraden zu Evidenzgraden

Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
A	1a, 1b, 1c
B	2a-c, 3a,3b
C	4,5

Im Rahmen des Konsentierungsprozesses können in begründeten Fällen auch abweichende Empfehlungsgrade verabschiedet werden.

Obstruktive Schlafapnoe - Therapie

Empfehlungen

- a. Zur Ersteinstellung sollte eine strukturierte Patientenschulung stattfinden (B).
- b. Die Versorgung mit dem Therapiegerät sollte im unmittelbaren zeitlichen Anschluss an die Einstellung der Atmungstherapie erfolgen (B).
- c. Dem Einsatz von Bilevel-Verfahren sollte, wenn klinisch möglich, immer ein CPAP oder APAP-Therapieversuch vorausgehen (B).
- d. APAP und CPAP können zur Einstellung und Langzeittherapie von OSAS gleichwertig zum Einsatz kommen (A).
- e. APAP sollte nicht eingesetzt werden bei zentralen Atmungsstörungen und nächtlichen Hypoventilationen (B).
- f. Für Patienten, die mit CPAP nicht einstellbar sind, sollen andere Atmungsunterstützungstherapien oder andere geeignete Therapieverfahren zur Anwendung gebracht werden (A).
- g. Eine erste Kontrolle sollte innerhalb der ersten sechs Wochen klinisch und ggf. unter Zuhilfenahme zumindest einer 6-Kanal-Polygraphie erfolgen. Weitere regelmäßige Kontrollen sollten mindestens einmal im Jahr stattfinden (B).
- h. Maßnahmen zur Reduktion des Körpergewichts sollen allen Patienten mit Übergewicht als begleitende Therapiemaßnahme empfohlen werden (A).
- i. Unterkieferprotrusionsschienen (UPS) können bei leicht bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe ($AHI \leq 30/h$) alternativ zu Überdrucktherapieverfahren eingesetzt werden. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit einem Body-Mass-Index unter 30 kg/m^2 und lageabhängiger Schlafapnoe (A).
- j. Die Anpassung von UPS soll mit zahnmedizinischer und schlafmedizinischer Expertise erfolgen (A).
- k. Der Effekt der Therapie mit UPS soll regelmäßig, z. B. halbjährlich, durch schlafmedizinisch qualifizierte Ärzte überprüft werden (A).

- l. Nicht-elektrische Verfahren und myofunktionale Übungen können im Einzelfall erwogen werden (B).
- m. Bei Tonsillenhyperplasie und oropharyngealer Obstruktion soll eine Tonsillektomie durchgeführt werden, insbesondere dann, wenn eine andere Therapie (CPAP, MAD) nicht möglich ist bzw. diese nicht ausreichend toleriert wird (A).
- n. Neurostimulationsverfahren des N. hypoglossus können bei fehlenden anatomischen Auffälligkeiten und mittel- bis schwergradiger OSA eingesetzt werden, wenn die Positivdrucktherapie unter oben genannten Bedingungen nicht angewendet werden kann. Sie sollte nur bei Patienten mit CPAP-Unverträglichkeit bzw. -ineffektivität mit einem AHI 15–50/h und einer Adipositas Schweregrad \leq I zum Einsatz kommen, wenn keine konzentrische Obstruktion in der Schlafendoskopie dokumentiert wurde (B).
- o. Bei entsprechendem anatomischen Befund mit kleinem Unterkiefer und engem Gesichtsschädelaufbau (Zungengrund-Rachenhintergrund-Abstand, posterior airway space PAS < 10mm im Fernröntgenbild FRS) soll eine Vorverlagerung des Ober- und/oder Unterkiefers (bimaxilläres Advancement) erwogen werden, insbesondere dann, wenn eine andere Therapie (CPAP, UPS) nicht möglich ist bzw. diese nicht ausreichend toleriert wird (A).

Referenzen aus Leitlinien

Siehe Anhang: Tab. B.10 Aktuelle systematische Reviews (SR) und Metaanalysen (MA) zur Therapie der obstruktiven Schlafapnoe (OSA)

Verse T et al., 2016 [9].

ArGe Schlafmedizin der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

Leitlinie: „HNO-spezifische Therapie der obstruktiven Schlafapnoe bei Erwachsenen“;

Kurzfassung; ArGe Schlafmedizin der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Im Folgenden wird zur „HNO spezifischen Therapie der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) des Erwachsenen“ detaillierter und spezifischer aus Hals-Nasen-Ohren-ärztlicher Sicht Stellung bezogen. Die Leitlinie richtet sich in erster Linie an klinisch tätige Hals-Nasen-Ohren-Ärzte.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Ende 2015 aktualisiert

LoE/GoR:

Die gefundenen deutsch- und englischsprachigen Arbeiten wurden gemäß den Empfehlungen des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM) [bezüglich ihres wissenschaftlichen Werts analysiert.

Aus der tabellarischen Aufstellung der Veröffentlichungen zur jeweiligen Therapiemaßnahme resultiert jeweils ein Grad der Empfehlung, wobei Grad A durch Studien mit höchster Evidenz und Grad D durch Studien mit geringster Evidenz abgesichert ist, wobei in begründeten Fällen von dieser Zuordnung abgewichen werden kann.

Sonstige methodische Hinweise

Die Leitlinie wurde mittels eines formalen Konsensusverfahrens nach den Richtlinien der Leitlinien Kommission der AWMF im Sinne einer „S2e-Leitlinie“ erstellt.

Konservative Therapie (der Nase)

Nasal applizierte Medikamente (Nasalia)

- Eine Pharmakotherapie mit Nasalia zur Behandlung der OSA wird nicht empfohlen (OCEBM-Empfehlungsgrad A).

Nasale Hilfsmittel

- Nasale Hilfsmittel werden für die Therapie der OSA nicht empfohlen (OCEBM-Empfehlungsgrad C).

Operative Therapie

Nase

- Bei Nasenatmungsbehinderung und entsprechendem pathologisch anatomischem Korrelat empfiehlt sich eine Nasenoperation zur Behandlung dieser Beschwerden. Eine isolierte Nasenoperation führt allerdings in der Regel nicht zu einer ausreichenden Absenkung des AHI, sodass Nasenoperationen zur primären Behandlung der OSA nicht empfohlen werden sollten (OCEBM-Empfehlungsgrad B).
- Demgegenüber kann eine Nasenoperation als Verbesserung der CPAP-Therapie erwogen werden. (OCEBM-Empfehlungsgrad C).
- Nach einer Nasenoperation kann erwogen werden, das CPAP-Gerät unmittelbar nach ausreichendem Abschwollen der endonasalen Schleimhaut und bei stabilem Nasengerüst wieder zu verwenden. Es kann erwogen werden, den CPAP-Druck im Rahmen einer Polygraphie oder Polysomnographie neu zu titrieren (OCEBM-Empfehlungsgrad D).

Nasopharynx

- Bezüglich der Chirurgie im Nasopharynx bei Erwachsenen kann an dieser Stelle mangels Daten keine klare Empfehlung ausgesprochen werden. Im Sinne einer Expertenmeinung kann die endoskopische Erfassung pathologischer Veränderungen im Nasenrachen durch eine schlafmedizinische Diagnostik und die operative Entfernung von Raumforderungen im Nasenrachen erwogen werden (OCEBM-Empfehlungsgrad D).

Tonsillen

- Bei nicht tonsillektomierten Patienten, bei denen eine chirurgische Behandlung der OSA erfolgen soll, kann die Tonsillektomie als Therapie erwogen werden (OCEBM-Empfehlungsgrad C).
- Die Tonsillotomie im Erwachsenenalter kann im Einzelfall sinnvoll sein (OCEBM-Empfehlungsgrad D). Es sollte dabei auf eine möglichst große Volumenreduktion der Tonsillen hingearbeitet werden.
- Die RFT der Tonsillen kann im Einzelfall sinnvoll sein (OCEBM-Empfehlungsgrad D).

Weicher Gaumen

- Die UPPP mit Tonsillektomie wird bei entsprechendem pathoanatomischem Befund zur Therapie der OSA empfohlen (OCEBM-Empfehlungsgrad B). Die Erfolgsraten nach 6 Monaten liegen in den meisten Studien mit Patientenselektion zwischen 50 und 60%. Langzeiterfolgsraten sind niedriger und variieren zwischen 40 und 50 %.
- Die vorhandenen Daten zu neuen Modifikationen der UPPP legen eine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zur klassischen UPPP nahe (OCEBM-Empfehlungsgrad B). Die Techniken sind aber weder vergleichbar, noch reichen die Daten aus, um abschließende Empfehlungen herauszugeben. Es wird empfohlen, die weitere Entwicklung abzuwarten.
- In Übereinstimmung mit der AASM sollten schleimhautresezierende Verfahren am Weichgaumen ohne plastische Nähte (z. B. LAUP) für die Behandlung der OSA weiterhin nicht indiziert werden (OCEBM-Empfehlungsgrad B).
- Die Radiofrequenzchirurgie des Weichgaumens kann bei leichtgradiger OSA erwogen werden (OCEBM-Empfehlungsgrad B).
- Die RF-UPP kann bei leicht- und mittelgradiger OSA erwogen werden (OCEBM-Empfehlungsgrad B).
- Die Weichgaumenimplantate können ob ihres minimalinvasiven Charakters bei milder OSA ohne anatomische Auffälligkeiten bis zu einem BMI von 32 kg m⁻² empfohlen werden (OCEBM-Empfehlungsgrad B).

Zungengrund und Hypopharynx

- Die Methode kann als Monotherapie zur Behandlung der milden und mittelgradigen OSA erwogen werden (OCEBM-Empfehlungsgrad B).
- Die Hyoidsuspension kann als isolierte Maßnahme bei OSA mit vermuteter Obstruktion im Zungengrundbereich erwogen werden (OCEBM-Empfehlungsgrad C).
- Die Methode kann zur Behandlung der milden bis schweren OSA erwogen werden, vor allem dann wenn diese in der Multi-Level-Chirurgie angewandt wird (OCEBM-Empfehlungsgrad C).
- Resektionen am Zungengrund können als Behandlung der OSA erwogen werden (OCEBM-Empfehlungsgrad B).
- Die atmungssynchrone Stimulation des N. hypoglossus kann bei mittel- bis schwergradiger OSA und Ineffektivität oder Unverträglichkeit der CPAPTherapie empfohlen werden (OCEBM-Empfehlungsgrad B).

Multi-Level-Chirurgie

- Eine Indikation für die minimalinvasive Multi-Level-Chirurgie sollte daher nur für die milde OSA gestellt werden (OCEBM-Empfehlungsgrad B).
- Die invasive Multi-Level Chirurgie kann als sekundäre Therapie bei den Patienten, die einer Beatmungstherapie nicht oder nicht mehr zugänglich sind, empfohlen werden (OCEBM-Empfehlungsgrad B).
- Die Tracheotomie erreicht bei allen Schweregraden der OSA eine chirurgische Erfolgsquote von annähernd 100% (OCEBM-Empfehlungsgrad A). Es handelt sich damit um die erfolgreichste chirurgische Therapieoption zur Behandlung der OSA. Wegen der mit ihr verbundenen Einbuße an Lebensqualität ist die Indikation jedoch weiterhin streng zu stellen.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Es wurden keine relevanten ergänzenden Dokumente identifiziert.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 4 of 12, April 2019)
am 10.04.2019

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Narcolepsy] explode all trees
#2	(narcolep* or "paroxysmal sleep" or Gelineau* or hypnolep*):ti,ab,kw or (sidd* next syndrome):ti,ab,kw
#3	MeSH descriptor: [Sleep Apnea, Obstructive] explode all trees
#4	(sleep next apn*):ti,ab,kw AND (obstructive OR hypopnea OR upper next airway next resistance*):ti,ab,kw
#5	(OSAHS OR OSAS OR OSA):ti,ab,kw
#6	[1-#5-#5]
#7	#6 with Cochrane Library publication date Between Apr 2014 and Apr 2019

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 09.04.2019

#	Suchfrage
1	narcolepsy[MeSH Terms]
2	narcolep*[Title/Abstract] OR "paroxysmal sleep"[Title/Abstract] OR Gelineau*[Title/Abstract] OR hypnolep*[Title/Abstract] OR (sidd*[Title/Abstract] AND syndrome[Title/Abstract])
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR

	literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
5	(#4) AND ("2014/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
7	(#6) NOT retracted publication[ptyp]

#	Suchfrage
1	Sleep Apnea, Obstructive[MeSH Terms]
2	(Sleep Apn*[Title/Abstract] AND (Obstructive[Title/Abstract] OR Hypopnea[Title/Abstract] OR Upper Airway Resistance*[Title/Abstract])
3	(OSAHS[Title/Abstract] OR OSAS[Title/Abstract] OR OSA[Title/Abstract])
4	#1 OR #2 OR #3
5	Sleepiness[MeSH Terms] OR Disorders of Excessive Somnolence[mh:noexp] OR Sleep Deprivation[MeSH Terms]
6	(sleepiness[Title/Abstract] OR tiredness[Title/Abstract] OR somnolence*[Title/Abstract] OR insufficient sleep*[Title/Abstract] OR hypersomn*[Title/Abstract])
7	((sleep*[Title/Abstract] OR sleep-wake*[Title/Abstract])) AND (deprivat*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR disturb*[Title/Abstract])
8	(#5 OR #6 OR #7)
9	(#4 AND #8)
10	(#9) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR

	Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND (evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
11	(#10) AND ("2014/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
13	(#12) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 09.04.2019

#	Suchfrage
1	Sleep Apnea Syndromes[MeSH Major Topic]
2	(sleep apn*[Title] OR (OSAHS[Title] OR OSAS[Title] OR OSA[Title])
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2014/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT retracted publication[ptyp]

#	Suchfrage
1	narcolepsy[MeSH Terms]
2	narcolep*[Title/Abstract] OR "paroxysmal sleep"[Title/Abstract] OR Gelineau*[Title/Abstract] OR hypnolep*[Title/Abstract] OR (sidd*[Title/Abstract] AND syndrome[Title/Abstract])
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2014/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM).** Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen: Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen; Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 063-001. 23.12.2016. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2016. [Zugriff: 08.04.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-001I_S3_SBAS_2017-08_2.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Januar 2017 - Pitolisant [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 11.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-255/2017-01-19_Geltende-Fassung_Pitolisant_D-250.pdf.
3. **Gerlach M, Sanner B.** Leitlinien in der Praxis: Die neue S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“. Laryngorhinootologie 2017;96(10):685-690.
4. **Guo J, Sun Y, Xue LJ, Huang ZY, Wang YS, Zhang L, et al.** Effect of CPAP therapy on cardiovascular events and mortality in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. Sleep Breath 2016;20(3):965-974.
5. **Iftikhar IH, Bittencourt L, Youngstedt SD, Ayas N, Cistulli P, Schwab R, et al.** Comparative efficacy of CPAP, MADs, exercise-training, and dietary weight loss for sleep apnea: a network meta-analysis. Sleep Med 2017;30:7-14.
6. **Kuhn E, Schwarz EI, Bratton DJ, Rossi VA, Kohler M.** Effects of CPAP and Mandibular Advancement Devices on Health-Related Quality of Life in OSA: A Systematic Review and Meta-analysis. Chest 2017;151(4):786-794.
7. **Lehert P, Falissard B.** Multiple treatment comparison in narcolepsy: a network meta-analysis. Sleep 2018;41(12).
8. **Schwartz M, Acosta L, Hung YL, Padilla M, Enciso R.** Effects of CPAP and mandibular advancement device treatment in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis. Sleep Breath 2018;22(3):555-568.
9. **Verse T, Dreher A, Heiser C, Herzog M, Maurer JT, Pirsig W, et al.** Leitlinie: „HNO-spezifische Therapie der obstruktiven Schlafapnoe bei Erwachsenen“; Kurzfassung; ArGe Schlafmedizin der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Hno 2016;64(5):310-319.

Anhang

Gerlach et al., 2017 [3].

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM): S3 Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“; Version 2.0 (August 2017)

Abbildung 1: Tab. B.10

Tab. B.10 Aktuelle systematische Reviews (SR) und Metaanalysen (MA) zur Therapie der obstruktiven Schlafapnoe (OSA)									
Autor	Jahr	Land	Studientyp	Population	Studienanzahl	Intervention	Studienendpunkt	Effekt auf Studienendpunkt	Evidenzgrad der Einzelstudien
Ahrens et al. [4]	2011	International	Review	OSA	14	OA vs. OA OA vs. Placebo	AHI, RDI	OAs effektiver als Placebo Protrusion entscheidend Vertikale Öffnung zeigt keinen Einfluss	1–5
Anandam et al. [12]	2013	International	Metaanalyse	OSA	9	Konservative Gewichtsreduktion	BMI, AHI	Gewichtsreduktion verbessert BMI und AHI	1–4
Bäcket al. [32]	2009	International	Review	Schnarchen	30	RFTA Weichgaumen vs. Placebo	Schnarchen, unerwünschte Wirkungen	Schnarchen wird moderat, jedoch signifikant reduziert mit geringerer Morbidität als LAUP oder Injection Snoreplasty. Wirkungsabnahme nach mehr als 12 Monaten	1b–4
Bakker und Marshall [33]	2011	International	Review Metaanalyse	OSA	7	CPAP vs. Flexibles CPAP, Luftbefeuchtung	Compliance	Keine Besserung der Compliance durch flexibles CPAP	1a
Bratton et al. [67]	2015	International	Metaanalyse	OSA	51	CPAP vs. kein CPAP MAD vs. kein MAD CPAP + MAD vs. kein CPAP, kein MAD	Blutdruck (RR)-veränderungen systol., diastol. vor und unter Therapie	CPAP vs. kein CPAP → RRsystol./diastol. signifikant ↓ MAD vs. kein MAD → RRsystol./diastol. signifikant CPAP vs. MAD → keine Unterschiede der RR-Absenkung	1a
Bratton et al. [67]	2015	International	Review Metaanalyse	OSA	67	CPAP vs. MAD	Schläfrigkeit ESS	CPAP vs. MAD: effektiver → Tagesschläfrigkeit effektiver ↓ MAD: sinnvolle Therapiealternative bei CPAP-Intoleranz	1a

Tab. B.10 Aktuelle systematische Reviews (SR) und Metaanalysen (MA) zur Therapie der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) (Fortsetzung)

Autor	Jahr	Land	Studientyp	Population	Studienanzahl	Intervention	Studienendpunkt	Effekt auf Studienendpunkt	Evidenzgrad der Einzelstudien
Camacho et al. [80]	2014	International	Review	OSA	18	Tracheostomie	AI, CAI, AHI, ODI, Tagesschläfrigkeit	TT beseitigt OSA zuverlässig bzgl. Atmungsstörung und Tagesschläfrigkeit; zentrale Apnoen > 14 Wochen nach TT nicht mehr nachweisbar; ab BMI 45 Obesitas-Hypoventilationssyndrom mögliche Ursache für persistierenden erhöhten ODI	4 und 5
Caples et al. [82]	2010	International	Review, (Metaanalyse)	OSA	36	MMA (9), UPPP (15), LAUP (2), RFTA (8), Pillar (2)	AHI, Tagesschläfrigkeit, unerwünschte Wirkungen	Moderate Evidenz: LAUP ohne Effekt. Geringe Evidenz: MMA mit ausgeprägtem Effekt, UPPP, RFTA und Pillar mit moderatem Effekt. Komplikationsraten nehmen in neueren Studien ab	1b–4
Choi et al. [99]	2013	International	Metaanalyse	OSA (Schnarchen ohne OSA)	7 OSA (7 Schnarchen)	Pillar-Weichgaumenimplantate vs. Placebo	AHI, ESS (Schnarchen), Extrusionsrate für alle 14 Stunden	Pillar-Implantate reduzieren AHI, ESS (bei OSA) und Schnarchen mit moderatem Effekt über einen Zeitraum von 3 bis maximal 29 Monaten. Extrusionen sind in 9,3 % der Patienten beschrieben	1b–4
Dong et al. [126]	2013	International	Metaanalyse	OSA	17	–	OSAS (mittel-schwergradig) und →KHK →Schlaganfall →Herzkrankungen allgemein	– OSAS und Herzkrankungen allgemein → OR 2,48, 95 % CI 1,98–3,1 – OSAS und KHK → OR 1,37, 95 % CI – OSAS und Schlaganfall: → OR 1,37, 95 % CI 0,95–1,98	3a

Tab. B.10 Aktuelle systematische Reviews (SR) und Metaanalysen (MA) zur Therapie der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) (Fortsetzung)

Autor	Jahr	Land	Studientyp	Population	Studienanzahl	Intervention	Studienendpunkt	Effekte auf Studienendpunkt	Evidenzgrad der Einzelstudien
Drager et al. [129]	2015	International	Metaanalyse	OSA	25	CPAP vs. kein CPAP	BMI vor und unter CPAP	BMI-Anstieg unter CPAP	2a
Farrar et al. [136]	2008	International	Metaanalyse	OSA	16	RFTA Weichgaumen, Zungengrund oder beides vs. Placebo oder Fallserien	AHI, ESS, unerwünschte Wirkungen	Moderate Reduktion von AHI und ESS, anhaltend über 24 Monate in Fallserien. Kontrollierte Studie mit vergleichbarem Effekt auf Lebensqualität und Tagesschläfrigkeit wie CPAP und besser als Placebo	1b-4
Fava et al. [138]	2014	International	Review und Metaanalyse	OSA	31 RCTs	CPAP vs. aktive/passive Behandlung	RR-Absenkung	Effekt auf Studienendpunkt CPAP: signifikant RR-Absenkung	1
Franklin et al. [150]	2009	International	Metaanalyse	OSA und Schnarchen	4	LAUP (2), RFTA Zungengrund (1) bzw. Weichgaumen (1) vs. Abwarten bzw. Placebo	Tagesschläfrigkeit, AHI, Schnarchen, unerwünschte Wirkungen (auch Uvulopalatoplastik und Uvulopalatopharyngoplastik)	LAUP und RFTA Zungengrund ohne Effekt auf Tagesschläfrigkeit und AHI, RFTA Weichgaumen reduziert Schnarchen. Für alle anderen Operationsverfahren keine randomisierten Studien vorhanden, daher nicht in Analyse einbezogen. In 31 % bzw. 27 % Schluckbeschwerden nach Uvulopalatopharyngo- bzw. -palatoplastik. Komplikationsraten nehmen in neueren Studien ab	1b (Wirksamkeit) und 4 (UW)
Greenburg et al. [171]	2009	International	Metaanalyse	OSA	12	Bariatrische Chirurgie	BMI, AHI	Bariatrische Chirurgie verbessert BMI und AHI	1-4

Tab. B.10 Aktuelle systematische Reviews (SR) und Metaanalysen (MA) zur Therapie der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) (Fortsetzung)

Autor	Jahr	Land	Studientyp	Population	Studienanzahl	Intervention	Studienendpunkt	Effekte auf Studienendpunkt	Evidenzgrad der Einzelstudien
Handler et al. [178]	2014	International	Review	OSA	27	Zungensuspension (6), alle anderen Arbeiten mit UPPP	AHI	Zungensuspension alleine mit Ansprechrate von 36,6 %, in Kombination mit UPPP genauso gut wie Genioglossus-Advancement und Hyoidsuspension (62,1 % vs. 61,6 %)	2-4
Hecht et al. [186]	2011	International	Review und Metaanalyse	OSAS	6 (3 parallel, 2 cross-over, 1 kontrolliert)	CPAP, randomisiert und nicht-randomisiert	CPAP-Effekt auf - Glukosestoffwechsel - Insulinresistenz	Kein Effekt auf Studienendpunkte	5 Level 1 1 1 Level 3
Hirai et al. [190]	2010	International	Metaanalyse	OSA	3	Lagetherapie vs. CPAP	AHI, ESS, O ₂ -Sättigung, subjektive Testverfahren/ Fragebögen	Überlegenheit der CPAP-Therapie lediglich in Bezug auf AHI und O ₂ -Sättigung, Empfehlung für lageabhängige OSA mit CPAP-Incompliance/Intoleranz	1b
Holtz und Guilleminault et al. [194]	2010	International	Metaanalyse	OSA	22	MMA vs. CPAP und Fallserien	AHI, Langzeiteffekte	MMA reduziert Schweregrad zuverlässig, in Kohortenstudien vergleichbar mit Ventilationstherapie, Zunahme der maxillären Vorverlagerung und niedrigerer präoperativer BMI mit positiver Prädiktion. Transiente Gesichtsparästhesien in 100 %, nach 12 Monaten in 14,2 % persistierend	1a
Ip et al. [201]	2012	International	Review Metaanalyse	OSA	24	Auto-CPAP vs. CPAP	Compliance	Auto-CPAP vs. CPAP → Compliance ↑ (Nutzungsdauer/Nacht): 11 Min. → ESS ↓ (0,5 Pkt.) - CPAP vs auto-CPAP → SaO ₂ mk. ↑	1b-2c
Kaw et al. [229]	2012	International	Metaanalyse	OSA	13 RCT's	Keine	Postop. Komplikationen bei OSAS-Patienten: - kardial - akutes Lungenversagen Desaturationen ICU	Effekte auf Studienendpunkte	1

Tab. B.10 Aktuelle systematische Reviews (SR) und Metaanalysen (MA) zur Therapie der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) (Fortsetzung)

Autor	Jahr	Land	Studientyp	Population	Studienanzahl	Intervention	Studienendpunkt	Effekt auf Studienendpunkt	Evidenzgrad der Einzelstudien
Li et al. [261]	2011	International	Review	OSA	13	Nasen Chirurgie vs. Placebo	AHI, ESS, Schnarchen	Kein Einfluss auf AHI, ESS und Schnarchen nehmen ab	1b-4
Li et al. [262]	2013	International	Review/ Metaanalyse	OSA	14	OA vs. CPAP	AHI, ESS, HR-QoL, CP, BP, AI, REM, min. SpO ₂ , SE, Compliance, Präferenz, Dropouts	CPAP in Bezug auf AHI, AI, min. SpO ₂ , REM überlegen OA und CPAP in Bezug auf ESS, HR-QoL, CP, BP, SE, Compliance, Präferenz und Dropout vergleichbar	1
Lin et al. [264]	2008	International	Review	OSA	49	Multilevel-Chirurgie	AHI, O ₂ -Sättigung, REM-Anteil, Schnarchen (VAS) Tages schläfrigkeit, Lebensqualität	Signifikante Verbesserung des AHI (AHI-Reduktion >50 % auf einen Wert <20) in 66,4 % aller Patienten. Erfolgrate höher bei AHI >40 (69,3 %) als bei AHI <40 (56,5 %). Keine Verschlechterung 3-8 Jahre postoperativ. Signifikante Verbesserung aller weiteren untersuchten Parameter	1b-4
Madbouly et al. [272]	2014	International	Metaanalyse	OSA	12	CPAP	OSA-Schweregrad (AHI) und CPAP-Compliance	Sign. Korrelation zwischen OSAS-Schweregrad und Compliance	2a
Marklund et al. [277]	2012	International	Review	OSA	55	OA vs. Placebo OA vs. OA OA vs. CPAP OA vs. Chirurgie	AHI, RDI, PSG, Tagesmüdigkeit, QoL, kardiovaskuläre Parameter, Langzeiteffekte	OA effektiver als Placebo Protrusionsgrad korreliert mit Wirksamkeit CPAP ist OA in der AHI-Reduktion überlegen. Tagesmüdigkeit, QoL, kardiovaskuläre Parameter vergleichbar Langzeiteffekt geringer als initiale Verbesserung	1-5

Tab. B.10 Aktuelle systematische Reviews (SR) und Metaanalysen (MA) zur Therapie der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) (Fortsetzung)

Autor	Jahr	Land	Studientyp	Population	Studienanzahl	Intervention	Studienendpunkt	Effekt auf Studienendpunkt	Evidenzgrad der Einzelstudien
McDaid et al. [287]	2009	International	Review	OSA	48/29	CPAP Best supportive Care Placebo MAD	ESS MWT MSLT QALY	CPAP vs. konservativ → ESS ↓ (Sign.) → MWT ↑ – CPAP vs. MAD → ESS: keine Unterschiede – CPAP vs. MAD → Benefits ↑ → Kosten ↑	2c
Metha et al. [295]	2013	International	Metaanalyse	OSA	14	O ₂ versus Raumluft O ₂ versus CPAP	AHI, O ₂ -Sättigung, O ₂ -Sättigung	O ₂ ist Raumluft überlegen in Bezug auf die nächtliche O ₂ -Sättigung CPAP ist O ₂ überlegen in Bezug auf die Reduktion des AHI	1–4
Qureshi et al. [369]	2015	International	Metaanalyse	OSA	8	CPAP vs. kein CPAP	CPAP-Therapie und VHF-Häufigkeit	CPAP: signifikante Reduktion des Risikos für VHF	2c
Pirklbauer et al. [359]	2011	International	Review	OSA	28	MMA vs. CPAP und Fallserien	AHI, Langzeiteffekte, Tagesschläfrigkeit	MMA vergleichbar mit Ventilationstherapie, positive Effekte auf Tagesschläfrigkeit, Lebensqualität, kein negativer Effekt auf Gesichtsästhetik	1b–4
Sarkhosh et al. [398]	2013	International	SR	OSA	69	Bariatrische Chirurgie	BMI, AHI	Bariatrische Chirurgie verbessert BMI und AHI	1–4
Smith et al. [422]	2006	International	Review	OSA	26	Medikamente	AHI, Schläfrigkeit	Medikamente können nicht empfohlen werden	1–4
Smith et al. [423]	2009	International	Review (Cochrane)	OSA	45	CPAP	Compliance-Steigerung durch Druckmodifikation	– Auto-CPAP vs. CPAP → Nutzungsdauer ↑ (n. s.) → ESS ↓ (n. s.) – Bilevel → Nutzungsdauer (n. s.) – Luftbefeuchtung (n. s.)	1a
Sun et al. [438]	2013	International	Metaanalyse	OSA	10	CPAP	LV-EF	– CPAP bei OSA und LV-EF ↓ → LV-EF ↓ (sign.) – signifikante Korrelation zw. LV-EF und AHI	1a

Tab. B.10 Aktuelle systematische Reviews (SR) und Metaanalysen (MA) zur Therapie der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) (Fortsetzung)

Autor	Jahr	Land	Studientyp	Population	Studienanzahl	Intervention	Studienendpunkt	Effekte auf Studienendpunkt	Evidenzgrad der Einzelstudien
Sundaram et al. [439]	2005	International	Review	OSA	7	Chirurgie	AHI, Schnarchen, Müdigkeit	Kein Effekt, fehlende Langzeitdaten	1 u. 2
Tregear et al. [445]	2010	International	Review Metaanalyse	OSA	9	CPAP	→Unfallhäufigkeit vor und unter CPAP →Behandlungszeit bis zur Absenkung der Unfallhäufigkeit	Tagesschläfrigkeit ↓ (sign.) nach einer CPAP-Nacht Unfallhäufigkeit bei OSAS unter CPAP signifikant ↓ Zeitdauer bis zur Reduktion der Unfallhäufigkeit: 2–7 Tage (Fahrsimulation)	2c
Wozniak et al. [484]	2014	International	Review (Cochrane)	OSA	30	CPAP plus – Ausbildung – Unterstützung – Verhaltenstherapie	Compliance	Compliance-Steigerung durch alle Formen der Intervention, Effekte jedoch gering	2c
Yang et al. [490]	2013	International	Metaanalyse	OSAS	15	Keine	CPAP-Effekt auf – BZ-Kontrolle – Insulinresistenz	Effekte auf Studienendpunkte	13 observational 2 (Level 4) observational, kontrolliert (Level 4) 2 randomisiert, kontrolliert (Level 1)