

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Solriamfetol (Sunosi®)*

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd.

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 15.05.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.5.1 Überblick.....	14
1.5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie 14-002 .....	14
1.5.3 Ergebnisse des indirekten Vergleichs - Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie (Anwendungsgebiet A) .....	18
1.5.4 Ergebnisse des indirekten Vergleichs - Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie).....	20
1.5.5 Ergebnisse des indirekten Vergleichs - Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie (Anwendungsgebiet B) .....	21
1.5.6 Begründung für die Anerkennung eines Zusatznutzens im AWG A .....	23
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	32

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1.1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1.1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1.2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1.3-1: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1.3-2: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
Tabelle 1.4-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1.5-1: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 12 bei Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) in Studie 14-002 (mITT-Population).....	15
Tabelle 1.5-2: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 12 bei Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie in Studie 14-002 (mITT-Population).....	17
Tabelle 1.5-3: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 12 bei Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie in Studie 14-002 (mITT-Population).....	18
Tabelle 1.5-4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich Solriamfetol vs. Modafinil (Population Narkolepsie ohne Kataplexie).....	19
Tabelle 1.5-5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich Solriamfetol vs. Pitolisant (Gesamtpopulation Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie).....	20
Tabelle 1.5-6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich Solriamfetol vs. Natriumoxybat (Population Narkolepsie mit Kataplexie).....	22
Tabelle 1.5-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1.6-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1.6-2: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1.7-1: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	30
Tabelle 1.7-2: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 1-1: Ko-primäre Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) aus Studie 14-002. Quelle: Fachinformation Sunosi ..... 16

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzen-Verordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CPAP	continuous positive airway pressure
DNRI	Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
EDS	Exzessive Tagesschläfrigkeit
ESS	Epworth Sleepiness Scale
EU-NN	Europäisches Narkolepsie-Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
MD	Mittlere Differenz
NE	Nicht ermittelbar
MWT	Maintenance of Wakefulness Test
NT1	Narkolepsie Typ 1 (mit Kataplexie)
NT2	Narkolepsie Typ 2 (ohne Kataplexie)
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SXB	Natriumoxybat
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1.1-1 bis Tabelle 1.1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1.1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH
<b>Anschrift:</b>	Grillparzerstr. 18 81675 München

Tabelle 1.1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd.
<b>Anschrift:</b>	5th Floor Waterloo Exchange Waterloo Road Dublin D04 E5W7

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1.2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1.2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Solriamfetol</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Sunosi®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>N06BA14</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Solriamfetol ist zugelassen zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages (EDS – excessive daytime sleepiness) bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) und bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z.B. eine CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure) nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.

Die Wirksamkeit wird durch seine Aktivität als selektiver Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (DNRI) vermittelt. Der Wirkmechanismus von Solriamfetol ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Solriamfetol bindet spezifisch an Dopamin- und Noradrenalin-Transportern und verhindert die Wiederaufnahme von Dopamin und Noradrenalin, was in einer erhöhten Wachsamkeit und einer Reduktion der EDS resultiert. Durch die Aktivität als spezifischer DNRI unterscheidet sich Solriamfetol von anderen wachheitsfördernden Arzneimitteln.

Pitolisant wurde als zVT für die Behandlung der EDS bei Narkolepsie mit und ohne Kataplexie bestimmt. Bei Pitolisant handelt es sich um einen H3-Rezeptor-Antagonist/inverser Agonist des H3-Rezeptors, der mittels Blockierung der Histamin-Autorezeptoren die Histamin-Konzentration im Gehirn erhöht.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Modafinil, zugelassen zur Behandlung der EDS bei Narkolepsie mit und ohne Kataplexie, ist ein zentral wirkendes Sympathomimetikum, welches die Wachheit möglicherweise über das Dopaminsystem fördert. Modafinil hemmt die Dopamin-Wiederaufnahme, wirkt allerdings nicht als direkter Dopaminrezeptor-Agonist. Die wachheitsfördernde Wirkung von Modafinil wird durch D1-/D2-Rezeptorantagonisten antagonisiert, was darauf hinweist, dass Modafinil eine indirekte agonistische Aktivität besitzt.

Natriumoxybat ist zugelassen zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie und wird eingesetzt, wenn bei Patienten eine Kombination der Symptome Kataplexie, Tagesschläfrigkeit und gestörter Nachtschlaf vorliegt. Der genaue Wirkmechanismus von Natriumoxybat ist nicht bekannt. Es wird vermutet, dass die Wirkung von Natriumoxybat über eine Aktivierung des GABA<sub>B</sub> Rezeptors erfolgt. Die Effekte von Natriumoxybat auf EDS und Kataplexien durch GABA<sub>B</sub> könnten durch dopaminerge, noradrenerge und thalamocorticale Neuronen vermittelt werden.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1.3-1 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1.3-1: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Sunosi® wird angewendet zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie	20.01.2020	A
Sunosi® wird angewendet zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie	20.01.2020	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1.3-2 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1.3-2: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Sunosi® wird angewendet zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – <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.	20.01.2020

Die Erstattungsfähigkeit von Sunosi® im Anwendungsgebiet der Behandlung von EDS bei Patienten mit OSA, die unter einer Primärtherapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnten, ist derzeit im Rahmen der Arzneimittelrichtlinie, Anlage 3, Ziffer 44, ausgeschlossen, da Solriamfetol der Gruppe der Stimulantien zugerechnet wird. Für das Anwendungsgebiet der EDS bei Narkolepsie besteht eine Ausnahmeregelung. Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft aktuell die Erstattungsfähigkeit von Solriamfetol im Anwendungsgebiet OSA, da es sich um das einzige zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der residualen Tagesschläfrigkeit bei OSA handelt.

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1.4-1 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1.4-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Narkolepsie ohne Kataplexie	Modafinil oder Pitolisant
B	Narkolepsie mit Kataplexie	Natriumoxybat oder Pitolisant

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete] Abschnitt 3.1.2 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete])*

Der G-BA bestimmt ausgehend von den zugelassenen Anwendungsgebieten von Solriamfetol (Sunosi®, JZP-110) für die Population der Patienten mit EDS einhergehend mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) zwei Teilpopulationen, für die jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien (zVTs) festgelegt werden.

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen eines Beratungsgespräches, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V iVm. § 8 Arzneimittelnutzen-Verordnung (AM-NutzenV) und § 7 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA, am 29.05.2019, Beratungsanforderung 2019-B-065, die folgenden zVTs bestimmt:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für

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

Modafinil oder Pitolisant

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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

Natriumoxybat oder Pitolisant.“

Jazz Pharmaceuticals stimmt der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu und führt zusätzlich einen Vergleich der Gesamtpopulation (Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie) gegenüber Pitolisant durch.

*Wahl der zVT für die Population Narkolepsie ohne Kataplexie*

Im klinischen Entwicklungsprogramm wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Solriamfetol durch randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien nachgewiesen. Direkt vergleichende Studien gegenüber einer der zVTs konnten im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche nicht identifiziert werden. Daher wird der Zusatznutzen von Solriamfetol durch einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der zVT mit dem Brückenkomparator Placebo dargestellt und quantifiziert.

Als zVT wird Modafinil gewählt, obgleich die Evidenzlage für diese Population sich als überschaubar erweist. Die Studie OMC-SXB-22 wurde für die Zusatznutzenbewertung herangezogen, da es sich um die best-verfügbare Evidenz zu dieser Population handelt. Pitolisant kommt für die Population der Narkolepsie-Patienten ohne Kataplexie als zVT nicht in Frage, da keine Placebo-kontrollierten RCTs mit einer überwiegenden oder ausschließlichen Population der Narkolepsie-Patienten ohne Kataplexie identifiziert werden konnte.

*Wahl der zVT für die Population Narkolepsie mit Kataplexie*

Da im klinischen Entwicklungsprogramm die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Solriamfetol durch Placebo-kontrollierte Studien nachgewiesen wurde und im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche und Registersuche keine direkt vergleichenden Studien von Solriamfetol gegenüber Natriumoxybat oder Pitolisant identifiziert wurden, wird der Zusatznutzen durch adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber der zVT Natriumoxybat dargestellt und quantifiziert. Als Brückenkomparator dient Placebo.

*Wahl der zVT für die Gesamtpopulation Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie)*

Solriamfetol besitzt eine Zulassung für die Indikation Verbesserung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie). Interaktionstests der maßgeblich für die Nutzenbewertung herangezogenen RCT

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

14-002 zeigen, dass keine Effektmodifikationen der jeweiligen Subgruppen mit oder ohne Kataplexie auf die ko-primären Wirksamkeitsendpunkte ESS und MWT vorliegen.

Der G-BA hat Pitolisant als zVT für die beiden Teilpopulationen der Narkolepsie-Patienten bestimmt. Aus Sicht des pU ist es aufgrund der übereinstimmenden zVT sinnvoll, zur Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens von Solriamfetol für die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten zusätzlich einen indirekten Vergleich zu Pitolisant über den Brückenkomparator Placebo durchzuführen.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

### 1.5.1 Überblick

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Solriamfetol erfolgte basierend auf der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase 3 Studie 14-002, in der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) mit exzessiver Tagesschläfrigkeit über 12 Wochen eine feste Dosis von entweder 75 mg, 150 mg, 300 mg Solriamfetol oder Placebo erhielten. Durchgeführte Interaktionstests zeigen, dass für die Ergebnisse der ko-primären Endpunkte der Studie (ESS und MWT) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Populationen der Patienten mit und ohne Kataplexie bestehen. Zudem ist Solriamfetol für die Behandlung von Erwachsenen beider Populationen zugelassen. Daher werden in Modul 4A zunächst die Ergebnisse der Gesamtpopulation (Patienten mit oder ohne Kataplexie) dargestellt und anschließend die Ergebnisse der Teilpopulation der Patienten ohne Kataplexie präsentiert. Zudem werden zwei indirekte Vergleiche vorgenommen, welche den Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol untersuchen. Für die Teilpopulation der Patienten ohne Kataplexie wird ein indirekter Vergleich gegenüber der zVT Modafinil durchgeführt. Für die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) wird ein indirekter Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT Pitolisant, das sowohl für Patienten mit als auch ohne Kataplexie als zVT festgelegt worden ist, dargestellt. Im Modul 4B werden die Ergebnisse der Teilpopulation der Patienten mit Kataplexie präsentiert und ein indirekter Vergleich gegenüber der zVT Natriumoxybat vorgenommen.

### 1.5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie 14-002

Die Wirksamkeit von Solriamfetol wurde in der Studie 14-002 bei Patienten mit Narkolepsie gegenüber der Behandlung mit Placebo untersucht. In Woche 12 zeigten Patienten in der 150 mg JZP-110 Gruppe im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Verbesserungen des

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MWT und des ESS (ko-primäre Endpunkte) sowie des PGIC (wichtiger sekundärer Endpunkt der Kategorie Lebensqualität). Patienten in der 75 mg Gruppe zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung des ESS sowie numerische Verbesserungen im MWT und PGIC (Tabelle 1.5-1). Die Effekte waren dosisabhängig und bereits zu Woche 1 zu beobachten und blieben über die Dauer der Studie erhalten (siehe Abbildung 1-1).

Tabelle 1.5-1: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 12 bei Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) in Studie 14-002 (mITT-Population).

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=58)	58	17,3 (2,86)	52	-1,7 (3,87)	-1,6 (0,65)		
	75 mg JZP-110 (N=59)	59	17,3 (3,53)	49	-3,8 (5,33)	-3,8 (0,67)	-2,2 (-4,0, -0,3)	<b>0,0211</b>
	150 mg JZP-110 (N=55)	55	17,0 (3,55)	52	-5,6 (5,37)	-5,4 (0,66)	-3,8 (-5,6, -2,0)	<b>&lt; 0,0001</b>
MWT	Placebo (N=58)	57	6,15 (5,68)	51	1,76 (7,04)	2,12 (1,29)		
	75 mg JZP-110 (N=59)	58	7,50 (5,39)	46	5,21 (7,79)	4,74 (1,34)	2,62 (-1,04, 6,28)	0,1595
	150 mg JZP-110 (N=55)	53	7,85 (5,74)	50	9,92 (10,31)	9,77 (1,33)	7,65 (3,99, 11,31)	<b>&lt; 0,0001</b>
Endpunkt	Behandlung	Probanden mit Verbesserung*		Differenz zu Placebo				
		n	Ja, n (%)	% (95 % KI)		p-Wert		
PGIC	Placebo (N=58)	58	23 (39,7)					
	75 mg JZP-110 (N=59)	59	40 (67,8)	28,1 (10,80, 45,48)		<b>0,0023</b>		
	150 mg JZP-110 (N=55)	55	43 (78,2)	38,5 (21,86, 55,19)		<b>&lt;0,0001</b>		

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 Schlaf latenzzeit dar. Auf der ESS stellt eine negative Veränderung gegenüber Baseline eine Besserung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages dar.

\*Der Prozentsatz von Patienten mit einer Verbesserung des PGIC umfasst die Patienten, die sehr deutliche, deutliche und minimale Besserungen meldeten.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

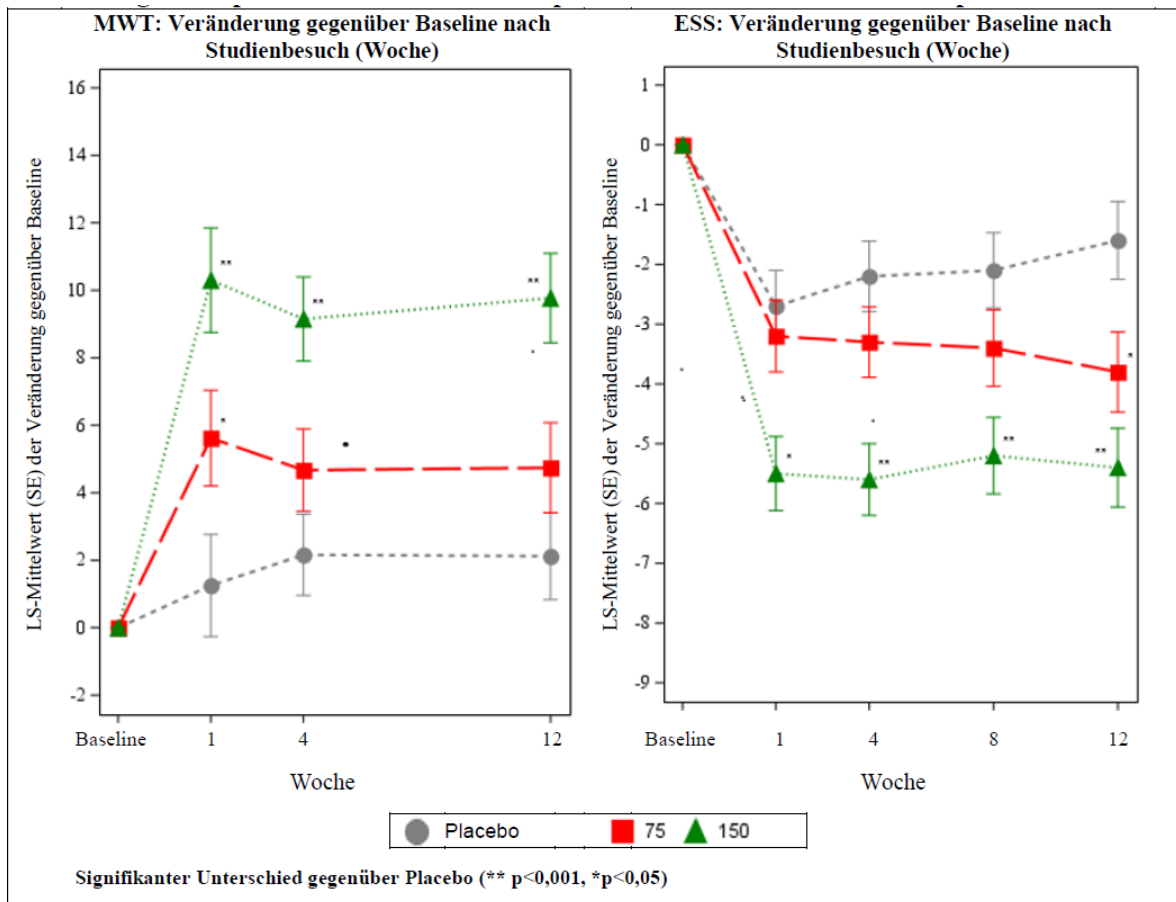


Abbildung 1-1: Ko-primäre Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) aus Studie 14-002.

Quelle: Fachinformation Sunosi

In den Teilpopulationen mit Narkolepsie ohne Kataplexie und Narkolepsie mit Kataplexie waren vergleichbar gute Ergebnisse in den Wirksamkeitsendpunkten ESS, MWT und PGIC zu verzeichnen, wie in der Gesamtpopulation. (Tabelle 1.5-2 und Tabelle 1.5-3). Die Probanden in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe erreichten im Vergleich zu Placebo zu Woche 12 jeweils eine signifikante Verbesserung.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1.5-2: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 12 bei Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie in Studie 14-002 (mITT-Population).

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)	<b>0,0241</b>
	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)	<b>0,0050</b>
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)	<b>0,0008</b>
Endpunkt	Behandlung	Probanden mit Verbesserung*		Differenz zu Placebo				
		n	Ja, n (%)	% (95 % KI)		p-Wert		
PGIc	Placebo (N=29)	29	10 (34,5)					
	75 mg JZP-110 (N=28)	28	23 (82,1)	47,7 (25,29, 70,03)		<b>0,0003</b>		
	150 mg JZP-110 (N=28)	28	22 (78,6)	44,1 (21,06, 67,12)		<b>0,0008</b>		

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 Schlafatzenzeit dar. Auf der ESS stellt eine negative Veränderung gegenüber Baseline eine Besserung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages dar.

\*Der Prozentsatz von Patienten mit einer Verbesserung des PGIc umfasst die Patienten, die sehr deutliche, deutliche und minimale Besserungen meldeten.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1.5-3: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 12 bei Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie in Studie 14-002 (mITT-Population).

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)	<b>0,0057</b>
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)	<b>0,0261</b>
Endpunkt	Behandlung	Probanden mit Verbesserung*		Differenz zu Placebo				
		n	Ja, n (%)	% (95 % KI)		p-Wert		
PGIc	Placebo (N=29)	29	13 (44,8)					
	75 mg JZP-110 (N=31)	31	17 (54,8)	10,0 (-15,18, 35,20)		0,4383		
	150 mg JZP-110 (N=27)	27	21 (77,8)	33,0 (9,00, 56,90)		<b>0,0116</b>		

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 Schlafatlenzzeit dar. Auf der ESS stellt eine negative Veränderung gegenüber Baseline eine Besserung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages dar.

\*Der Prozentsatz von Patienten mit einer Verbesserung des PGIc umfasst die Patienten, die sehr deutliche, deutliche und minimale Besserungen meldeten.

### 1.5.3 Ergebnisse des indirekten Vergleichs - Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie (Anwendungsgebiet A)

Da keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, erfolgte ein indirekter Vergleich nach Bucher et al. 1997 basierend auf den RCTs 14-002 (Solriamfetol vs. Placebo) und OMC-SXB-22 (Modafinil vs. Placebo). Der indirekte Vergleich gegenüber Modafinil wurde mit der kombinierten JZP-110 Gruppe gegenüber Placebo vorgenommen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Kategorie Morbidität ergeben sich im patientenrelevanten Endpunkt ESS keine signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich zwischen Solriamfetol und Modafinil. Der klinisch relevante Endpunkt Schlafatenzzeit mittels 20 min Maintenance of Wakefulness Test (MWT) zeigte mit einer mittleren Differenz von 2,06 (95 % KI - 0,74, 4,86) keine signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich.

Der Vergleich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse (UE) zeigte eine signifikant höhere Rate bei „jegliche UE“ für Solriamfetol im indirekten Vergleich zu Modafinil. Da allerdings die Patienten der Studie OMC-SXB-22 mit Modafinil vorbehandelt waren, wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse zuungunsten von Solriamfetol verzerrt sind. In den häufig auftretenden UEs ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Zudem sind die UEs der Studie 14-002 im Wesentlichen milder Natur von Grad 1-2. Aufgrund der leichten Symptomatik und der potenziell hoch verzerrten Ergebnisse aus der Studie OMC-SXB-22 wird kein Schaden für Solriamfetol abgeleitet (Tabelle 1.5-4).

Aus Sicht des pU ergibt sich aufgrund der Limitationen der Methodik des indirekten Vergleiches kein Zusatznutzen von Solriamfetol im Vergleich zur zVT und nicht aufgrund einer geringeren Wirksamkeit. Im deskriptiven Vergleich wird dies deutlich. Im Vergleich der komb. Dosis JZP-110 vs. Placebo verbessert sich die ESS zu Woche 8 signifikant um -2,3 Punkte (95 % KI -4,5, -0,2,  $p = 0,0367$ ), während mit Modafinil im Vergleich zu Placebo eine minimale Reduktion um - 0,5 Punkte (95 % KI -3,91, 2,91;  $p = 0,775$ ) im gleichen Zeitraum erreicht wurde. Daher wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Tabelle 1.5-4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich Solriamfetol vs. Modafinil (Population Narkolepsie ohne Kataplexie).

Endpunkt	Solriamfetol vs. Modafinil Effektschätzer (95 % KI)	Ableitung des Ausmaßes
Morbidität		
ESS-Gesamtscore	MD -1,80 (-5,83, 2,23)	Nicht quantifizierbar
Schlafatenzzeit mittels 20 min MWT	MD 2,06 (-0,74, 4,86)	Primärer Endpunkt Nicht belegt
Sicherheit		
UEs	Jegliches UE RR = 0,52 (0,31, 0,87)  Für alle weiteren UEs kein signifikanter Unterschied im RR	Kein Schaden
<b>Zusatznutzen</b>		<b>Nicht quantifizierbar</b>
ESS = Epworth Sleepiness Scale; MD = Mittlere Differenz; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; RR = Relatives Risiko; UE = Unerwünschtes Ereignis		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.5.4 Ergebnisse des indirekten Vergleichs - Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie)**

Für den indirekten Vergleich wurden die Studien 14-002 (Solriamfetol vs. Placebo), Harmony I und Harmony Ibis (beide Pitolisant vs. Placebo) herangezogen. Der indirekte Vergleich erfolgte über den Brückenkompator Placebo nach Bucher et al. 1997; die Ergebnisse aus den Pitolisant-Studien wurden in einer Meta-Analyse zusammengefasst und gegenüber der einzelnen Dosierungen 75 mg und 150 mg JZP-110 verglichen.

Im patientenrelevanten Endpunkt ESS ergeben sich keine signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich zwischen Solriamfetol und Pitolisant. Die Wirkstoffe zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit in der Reduktion der EDS.

Unterschiede zwischen den beiden Behandlungen haben sich beim klinisch relevanten Wirksamkeitsendpunkt MWT ergeben. Der indirekte Vergleich von Solriamfetol 150 mg vs. Pitolisant zeigte einen signifikanten Vorteil zugunsten von Solriamfetol mit MD 4,90 min (95 % KI 0,92, 8,88). Der MWT ist als klinisch relevanter Endpunkt für die Fähigkeit Wachzubleiben in der Schlafmedizin anerkannt und wurde in den Solriamfetol-Studien als primärer Endpunkt erhoben. Basierend auf den Ergebnissen des indirekten Vergleichs wird ein geringer Zusatznutzen abgeleitet.

Die Betrachtung der UEs ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Solriamfetol und Pitolisant. Es kann daraus kein Schaden oder Zusatznutzen für Solriamfetol abgeleitet werden.

Tabelle 1.5-5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich Solriamfetol vs. Pitolisant (Gesamtpopulation Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie).

Endpunkt	Solriamfetol 150 mg vs. Pitolisant Effektschätzer (95 % KI)	Solriamfetol 75 mg vs. Pitolisant Effektschätzer (95 % KI)	Ableitung des Ausmaßes
Morbidität			
ESS-Gesamtscore	MD -0,51 (-2,84, 1,82)	MD 1,19 (-1,14, 3,52)	Nicht belegt
Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT	MD 4,90 (0,92, 8,88)	MD -0,13 (-4,11, 3,85)	Primärer Endpunkt Gering
Sicherheit			
UEs	Für alle analysierten UEs kein signifikanter Unterschied im RR	Für alle analysierten UEs kein signifikanter Unterschied im RR	Nicht belegt
<b>Zusatznutzen</b>			<b>Gering</b>
ESS = Epworth Sleepiness Scale; MD = Mittlere Differenz; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; RR = Relatives Risiko; UE = Unerwünschtes Ereignis			

### **1.5.5 Ergebnisse des indirekten Vergleichs - Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie (Anwendungsgebiet B)**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol wurde für die Population der Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie ein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber der zVT Natriumoxybat (SXB) über den Brückenkomparator Placebo vorgenommen, da keine direkt vergleichenden Studien zur Verfügung standen. Der indirekte Vergleich basiert auf den RCTs 14-002 (Solriamfetol vs. Placebo), OMC-SXB-22 und OMC-SXB-15 (beide SXB vs. Placebo). Da in den Studien zu Natriumoxybat verschiedene Dosierungen eingesetzt werden konnten, erfolgte der indirekte Vergleich gegenüber SXB in den beiden höchsten Dosierungen der beiden Wirkstoffe.

In der Kategorie Morbidität ergeben sich im patientenrelevanten Endpunkt ESS und der Kataplexie-Rate keine signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich zwischen Solriamfetol und Natriumoxybat.

Im klinisch relevanten Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT bzw. 20 min MWT zeigten sich im indirekten Vergleich der beiden Wirkstoffe keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen.

Der Vergleich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse zeigte keine signifikanten Unterschiede bei den untersuchten UEs. Für den Endpunkt wurden bei den Studien OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22 ein hohes Verzerrungspotential angenommen. Die Patienten der Studie OMC-SXB-22, die mit Placebo oder Natriumoxybat behandelt wurden, waren mit Modafinil vorbehandelt. Im Falle der Studie OMC-SXB-15 wurden nur ausgewählte UEs berichtet und die Einnahme von Stimulanzien war erlaubt, was das Ergebnis potenziell verzerren könnte. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu diesen Endpunkten ergibt sich kein Schaden oder Zusatznutzen von Solriamfetol gegenüber der zVT Natriumoxybat.

Zusammenfassend ergibt sich daher kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden von Solriamfetol im Vergleich zur zVT Natriumoxybat.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1.5-6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich Solriamfetol vs. Natriumoxybat (Population Narkolepsie mit Kataplexie).

Endpunkt	Indirekter Vergleich		Ableitung des Ausmaßes
	JZP-110 150 mg vs. SXB 9 g Effektschätzer (95 % KI),	JZP-110 75 mg vs. SXB 6 g Effektschätzer (95 % KI)	
Morbidity			
ESS-Gesamtscore	MD 0,98 (-2,20, 4,16)	MD 0,80 (-1,80, 3,40)	Nicht belegt
Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT	MD -4,06 (-11,97, 3,85)	MD 0,63 (-5,42, 6,68)	Nicht belegt
Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT	MD 0,27 (-4,72, 5,26)	NE	Nicht belegt
Kataplexie-Rate	MD 7,71 (-7,42, 22,84)	MD 6,39 (-9,81, 22,59)	Nicht belegt
Verträglichkeit/Sicherheit			
UEs	Jegliches UE RR = 0,56 (0,28, 1,12)  Abbruch wegen UE RR = 8,51 (0,39, 183,89)  Übelkeit RR = 1,14 (0,05, 26,56)  Schwindel NE	Jegliches UE NE  Abbruch wegen UE RR = 12,22 (0,27, 562,33)  Übelkeit RR = 1,70 (0,05, 55,53)  Schwindel RR = 3,39 (0,08, 144,80)	Nicht belegt
<b>Zusatznutzen</b>			<b>Nicht belegt</b>
ESS = Epworth Sleepiness Scale; MD = Mittlere Differenz; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; NE = Nicht ermittelbar; UE = Unerwünschtes Ereignis			

Geben Sie in Tabelle 1.5-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1.5-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Narkolepsie ohne Kataplexie	ja (nicht quantifizierbar)
	Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie)	ja (gering)
B	Narkolepsie mit Kataplexie	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## 1.5.6 Begründung für die Anerkennung eines Zusatznutzens im AWG A

### 1.5.6.1 Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie

Es liegt ein methodisch adäquat durchgeführter adjustierter indirekter Vergleich vor. Hinsichtlich des Brückenkomparators, der Studiendauer, der Studienpopulation und der Operationalisierung der patientenrelevanten Endpunkte ESS und Sicherheit sind die Studien hinreichend vergleichbar. Wesentliche Unterschiede bestehen in den Baseline-Werten der Tagesschläfrigkeit (ESS und MWT), da die Probanden der Studie OMC-SXB-22 vorbehandelt waren und keine echte wash out Phase stattfand. Angesichts der Tatsache, dass die Studie OMC-SXB-22 die einzig verfügbare Evidenz darstellt, welche die Wirksamkeit von Modafinil getrennt für Probanden ohne Kataplexie untersuchte, ist es aus Sicht des pU adäquat, einen indirekten Vergleich zu Solriamfetol durchzuführen. Die Bewertung erfolgt unter Einbezug der möglichen Verzerrung der zugrundeliegenden Studien.

Aufgrund der adäquaten Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches über einen vergleichbaren Brückenkomparator nach Bucher et al wird hinsichtlich der Beleglage ein Anhaltspunkt abgeleitet.



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Die verfügbare Evidenz zu dieser Population stellt die Studie von Black et al. 2016 dar. Solriamfetol zeigt im indirekten Vergleich in den Wirksamkeitsendpunkten ESS und MWT eine numerische Überlegenheit gegenüber Modafinil.

Zudem ist das gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Solriamfetol hervorzuheben. Zu Beginn der Therapie ergeben sich häufig die Nebenwirkungen wie Übelkeit und Kopfschmerzen, die aber nicht signifikant häufiger auftreten als mit Placebo (innerhalb der Studie 14-002) oder im indirekten Vergleich mit Modafinil.

Die Ergebnisse aus den Wirksamkeitsendpunkten der Langzeitstudie 14-005 sind in die Bewertung mit einzubeziehen. Die Ergebnisse des ESS und PGIC zeigen, dass die positive Wirkung von Solriamfetol auf die Reduktion der EDS über ein Jahr erhalten bleibt und die Patienten nahezu Normalwerte der EDS (gemessen am ESS) erreichen. Zudem bestätigt die randomisierte Placebo-kontrollierte Entzugsphase die Ergebnisse der Wirksamkeit von Solriamfetol, da sich die Patienten während der Placebo-kontrollierten Entzugsphase signifikant gegenüber der Kontrollpopulation verschlechterten. Dieser Effekt entwickelte sich nach Abschluss der Placebo-Phase mit der Gabe von Solriamfetol wieder zurück. Unter Behandlung mit Modafinil betrugen die Baseline-Werte der Probanden der Studie OMC-SXB-22 trotz Behandlung im Durchschnitt 13,7 Punkte (SD 4,9) und veränderten sich bis zum Ende der Studie in den beiden Gruppen Placebo (MD +0,8) und Modafinil (MD + 0,3) kaum.

Die Ergebnisse der Langzeitstudie bestätigen die gute Verträglichkeit und Sicherheit von Solriamfetol, da die zu Beginn häufig auftretenden UEs über diesen längeren Zeitraum nicht in relevanter Inzidenz auftreten. Zudem treten TEAEs von besonderem Interesse, wie psychiatrische Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen und Hypersensitivitätsereignisse unter Behandlung mit Solriamfetol nicht signifikant häufiger auf als mit Placebo. Ein gehäuftes Auftreten von psychiatrischen UEs (Nervosität, Insomnie, Angst, Depression, Denkstörungen, Verwirrtheit, Reizbarkeit) und Hypersensitivitätsereignissen wird unter Behandlung mit Armodafinil / Modafinil berichtet.

### **1.5.6.2 Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie)**

Aus Sicht des pU liegt ein methodisch adäquat durchgeführter adjustierter indirekter Vergleich vor. Hinsichtlich des Brückenkomparsators, der Studiendauer, der Studienpopulation und der Operationalisierung der Endpunkte ESS, Schlafatenzzeit mittels MWT und Sicherheit sind die Studien hinreichend vergleichbar. Hinsichtlich der Beleglage wird ein Anhaltspunkt abgeleitet.

Aus Sicht des pU ist aus dem indirekten Vergleich zu Pitolisant ein geringer Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen aus dem klinisch relevanten Wirksamkeitsendpunkt Schlafatenzzeit mittels 40 min MWT abzuleiten. Zudem zeigte Solriamfetol im indirekten Vergleich zu Pitolisant eine vergleichbare Wirksamkeit in der Reduktion des ESS-Scores und keinen Schaden oder Nutzen hinsichtlich der Nebenwirkungen.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Zudem können als weitere Evidenz die vorliegenden Daten zur Langzeitwirksamkeit von Solriamfetol für die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) aus der Studie 14-005 herangezogen werden. Die Ergebnisse der Langzeitstudie bestätigen die gute Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Solriamfetol. Der ESS-Score der Narkolepsie-Patienten verbessert sich nahezu in den Normbereich von unter 10 Punkten und bleibt konstant erhalten. Des Weiteren berichtet ein Großteil der Patienten eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität gemessen am PGIC. Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigt sich in der Langzeitstudie, dass die zu Beginn häufig berichteten UEs über diesen längeren Zeitraum nicht in relevanter Inzidenz gemeldet wurden.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Solriamfetol ist zugelassen zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) und bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z.B. eine CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure) nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Trotz vorliegender therapeutischer Alternativen zeigen viele Patienten auch mit Behandlung im klinischen Alltag weiterhin Symptome der EDS. Dies belegen Daten des EU-Narkolepsie Registers (EU-NN). Behandelte Narkolepsie Patienten (sowohl Narkolepsie Typ 1 (mit Kataplexie) [NT1] als auch Narkolepsie Typ 2 (ohne Kataplexie) [NT2]) weisen im Vergleich zu unbehandelten Patienten nahezu identische ESS Scores von etwa 16 Punkten auf. Dabei kann zwar nicht ausgeschlossen werden, dass die Ausgangswerte der behandelten Patienten auf einem höheren Niveau als 16 Punkte gelegen haben, allerdings erscheint eine Verbesserung des ESS auf 16 Punkte im Verhältnis zum Zielwert von <10 Punkten nicht zufriedenstellend. Beide Gruppen, mit und ohne Behandlung, weisen eine starke Symptomatik in der EDS auf und sind somit in ihrem alltäglichen Leben erheblich eingeschränkt. Die EDS stellt eine große Belastung für die Patienten dar und schränkt die Lebensqualität der betroffenen Patienten stark ein. Die nicht-kontrollierbaren Einschlafattacken während des Tages, wie beispielsweise in der Schule, dem Arbeitsleben oder dem Autofahren stellen Patienten vor große Herausforderungen. Klinische Studien konnten zeigen, dass Solriamfetol den ESS, ausgehend von im Mittel 16 Punkten auf unter 10 Punkte senken kann. Dies wurde mittels Responder Analysen bestätigt. 36,6 % der kombinierten JZP-110 Gesamtpopulation versus 15,4 % der Placebo Gruppe

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erzielten Werte  $\leq 10$  ( $p = 0,0063$ ). Damit liegen diese Patienten im Bereich eines Gesunden. Dieser Effekt konnte mit Langzeitdaten über 52 Wochen bestätigt werden.

Bei Narkolepsie handelt es sich um eine seltene Erkrankung, für die eine Zulassung als Orphan drug möglich ist. Für Solriamfetol wurde kein Orphan drug Status beantragt, da der Wirkstoff zusätzlich eine Zulassung zur Behandlung der residualen Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit OSA aufweist. In dem seltenen Anwendungsgebiet Narkolepsie liegt nur eine begrenzte Auswahl therapeutischer Optionen vor. Kallweit und Bassetti (2017) führen bspw. Pitolisant, Modafinil und Natriumoxybat als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der EDS einhergehend mit Narkolepsie auf, die auch als zVT benannt worden sind.

**Indikation A (Narkolepsie ohne Kataplexie)**

Pitolisant und Modafinil sind zur Behandlung der EDS von NT2 Patienten zugelassen.

Pitolisant zählt zu den Orphan Drugs und wird seit 2016 als eine weitere pharmakologische Möglichkeit zur Behandlung der EDS bei Narkolepsiepatienten (mit oder ohne Kataplexie) angeboten. Pitolisant wird als gleichwertig gegenüber Modafinil in der Behandlung der Tagesschläfrigkeit angesehen und verbessert potenziell die Rate der Kataplexien. In der G-BA Bewertung wurde für Pitolisant ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ausgesprochen.

Modafinil ist zur Behandlung der EDS bei Narkolepsie mit und ohne Kataplexie zugelassen. Aufgrund von Sicherheitsbedenken wurde die Zulassung zur Behandlung der EDS bei OSA durch die EMA im Jahr 2011 zurückgezogen. Modafinil wird primär zur Behandlung von Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie empfohlen.

**Indikation B (Narkolepsie mit Kataplexie)**

Die zur NT1-Therapie zugelassenen Wirkstoffe sind Natriumoxybat und Pitolisant.

Natriumoxybat wird als Mittel der ersten Wahl angesehen, wenn bei NT1 Patienten die Behandlung der Kataplexien zusätzlich zur EDS im Vordergrund steht. Natriumoxybat ist in Deutschland als Betäubungsmittel eingestuft.

Pitolisant ist unter Indikation A dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1.6-1 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1.6-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Narkolepsie ohne Kataplexie	4.280
B	Narkolepsie mit Kataplexie	13.553

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Die Prävalenz der Narkolepsie Patienten wird abgeleitet aus der Inzidenzrate und der mittleren Erkrankungsdauer. Daraus ergibt sich eine Prävalenz von 29,3 pro 100.000 Einwohner. Dies steht im Einklang mit der vom G-BA geschätzten Prävalenz von 15.000 – 30.000 Narkolepsie Patienten, bewegt sich aber eher an der unteren Grenze. Aus einem europäischen Register geht hervor, dass etwa 24 % der Patienten Narkolepsie ohne Kataplexie, und 76 % Narkolepsie mit Kataplexie aufweisen. Daraus lässt sich die kleinere Population der Patienten ohne Kataplexie von 4.280 Patienten und der deutlich größere Anteil von 13.553 Patienten mit Kataplexie in der Zielpopulation (GKV Patienten) ableiten.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1.6-2 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1.6-2: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Narkolepsie ohne Kataplexie	Erwachsene Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie mit übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages	nicht quantifizierbar	4.280
B	Narkolepsie mit Kataplexie	Erwachsene Narkolepsie Patienten mit Kataplexie mit übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages	nicht belegt	13.553

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Für das Anwendungsgebiet Narkolepsie ohne Kataplexie wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen veranschlagt, da Solriamfetol den ESS substanziell stärker verbessert als Modafinil. Der Effekt wird als nicht quantifizierbar eingestuft, da Limitationen der Methodik des indirekten Vergleiches bestehen.

In dem Anwendungsgebiet Narkolepsie mit Kataplexie konnte kein Schaden oder Zusatznutzen von Solriamfetol gegenüber der zVT Natriumoxybat gezeigt werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird somit als nicht belegt eingestuft.

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1.7-1 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1.7-1: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Narkolepsie ohne Kataplexie	6.877,70 €
B	Narkolepsie mit Kataplexie	6.877,70 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Die Jahrestherapiekosten leiten sich aus einer angenommenen DDD von 75 mg Solriamfetol und einem Apothekenverkaufspreis abzüglich gesetzlich vorgeschrieben Rabatte von 527,60 € pro Packung (28 Stk.) ab.

*Geben Sie in Tabelle 1.7-2 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1.7-2: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Narkolepsie ohne Kataplexie	Modafinil (Modafinil Glenmark)	Erwachsene Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie	2.533,21 €
		Pitolisant (Wakix®)	Erwachsene Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie	4.806,20 €
B	Narkolepsie mit Kataplexie	Natriumoxybat (Xyrem®)	Erwachsene Narkolepsie Patienten mit Kataplexie	13.979,80 €
		Pitolisant (Wakix®)	Erwachsene Narkolepsie Patienten mit Kataplexie	4.806,20 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Die Jahrestherapiekosten von Modafinil als generisches Präparat belaufen sich bei einer DDD von 300 mg auf 2.533,21 €. Pitolisant und Natriumoxybat unterliegen dem Patentschutz. Pitolisant weist bei einer DDD von 18 mg Jahrestherapiekosten in Höhe von 4.806,20 € auf. Die Jahrestherapiekosten von Natriumoxybat liegen bei einer DDD von 7,5 g bei 13.979,80 €.



## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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

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

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

### Dosierung

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

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

### Besondere Patientengruppen

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

Bei einer vorliegenden Nierenfunktionsstörung bei Patienten ist Vorsicht geboten.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Psychiatrische Symptome

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

Blutdruck und Herzfrequenz

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

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

Missbrauch

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