

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

*Solriamfetol (Sunosi®)*

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd.

**Modul 3 A**

*Übermäßige Schläfrigkeit während des Tages bei  
Erwachsenen mit Narkolepsie ohne Kataplexie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	37
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	49
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	51
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	52
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	53
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	66
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	72
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	76
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	79
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	82
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	85
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	93
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	93
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	96
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	96
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	96
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	97
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	99

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Übersicht der Populationen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
Tabelle 3-2: Diagnostische Kriterien für die Narkolepsie mit Kataplexie (NT1) und Narkolepsie ohne Kataplexie (NT2). .....	15
Tabelle 3-3: Die wichtigsten von den Patienten berichteten Symptome, die das Leben beeinflussen.....	27
Tabelle 3-4: Inzidenzrate der Narkolepsie in Deutschland und weiteren europäischen Ländern.....	39
Tabelle 3-5: Daten zur Prävalenz der Narkolepsie und der Teilpopulationen in Deutschland, Europa und den USA.....	47
Tabelle 3-6: Herleitung der Prävalenz .....	48
Tabelle 3-7: 5-Jahresprävalenz der Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie.....	49
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	50
Tabelle 3-9: Herleitung der Prävalenz und Anteil der Patienten in der Zielpopulation.....	51
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	51
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	67
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	68
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	69
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	77
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	78
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	78
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	79
Tabelle 3-19: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans.....	95
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	98

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Aktuelle Empfehlungen zur Behandlung der Narkolepsie .....	14
Abbildung 3-2: Verteilung des Symptombeginns bei Narkolepsie.....	21
Abbildung 3-3: Verteilung des Symptombeginns bei Narkolepsie mit Kataplexie (NT1).....	21
Abbildung 3-4: Venn Diagramm zur grafischen Darstellung der Überlappung der Narkolepsie mit psychischen Erkrankungen .....	22
Abbildung 3-5: Schlafhistogramm eines gesunden jungen Erwachsenen. ....	24
Abbildung 3-6: SF-36 Scores von Narkolepsie-Patienten im Vergleich zur allgemeinen deutschen Bevölkerung .....	28
Abbildung 3-7: Einkommen von Narkolepsie Patienten im Vergleich zu einer entsprechenden Kontrollgruppe .....	29
Abbildung 3-8: Die Epworth-Sleepiness Scale (ESS) für medikationsfreie und behandelte Patienten. ....	33
Abbildung 3-9: Die vom Patienten gemeldete Häufigkeit von Symptomen der Narkolepsie mit Kataplexie.....	34
Abbildung 3-10: Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 zum ICD-10 G47.4 (Narkolepsie und Kataplexie) nach Jahr und Geschlecht.....	41
Abbildung 3-11: Altersstruktur der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) im Jahr 2017. ....	42

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AASM	American Association of Sleep Medicine
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
BMI	Body-Mass-Index
CPAP	continuous positive airway pressure
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit; Gehirn-Rückenmark(s)-Flüssigkeit
DDD	Defined Daily Dose
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EDS	Excessive daytime sleepiness (Exzessive Tagesschläfrigkeit)
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
FDA	U. S. Food and Drug Administration
EPAR	European Public Assessment Report
ESS	Epworth Sleepiness Scale
EU	Europäische Union
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHB	Gammahydroxybuttersäure
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H3-Rezeptor	Histamin-H3-Rezeptor
HRQoL	Health-related Quality of Life
ICD	International Classification of Diseases
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
IR	Inzidenzrate
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
ml	Milliliter
MSLT	Multiple Sleep Latency Test
MWT	Maintenance of Wakefulness Test
NREM	Non-Rapid-Eye-Movement

NT1	Narkolepsie Typ 1 (mit Kataplexie)
NT2	Narkolepsie Typ 2 (ohne Kataplexie)
PJ	Personenjahre
PSG	Polysomnografie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
REM	Rapid-Eye-Movement
SF-36	Short Form 36 Gesundheitsfragebogen
SGB	Sozialgesetzbuch
SOREMP	sleep-onset of rapid eye movement periods
SXB	Sodium oxybate (Natriumoxybat)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Sunosi® wurde am 20.01.2020 von der Europäischen Kommission in den Indikationsgebieten Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) und 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].

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die Population der Narkolepsie Patienten in zwei Subpopulationen aufgeteilt, die jeweils eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie erfordern:

- EDS, die mit Narkolepsie ohne Kataplexie einhergeht (3A)
- EDS, die mit Narkolepsie mit Kataplexie einhergeht (3B)

Das vorliegende Modul 3A bezieht sich auf Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie mit dem Hauptsymptom der exzessiven Tagesschläfrigkeit. Die vom G-BA hierfür bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) sind entweder Modafinil oder Pitolisant [2].

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 29.05.2019 fand unter der Beratungsanforderung 2019-B-065 nach § 8 Absatz 1 der Arzneimittel Nutzenverordnung und § 7 der Verfahrensordnung des G-BA das Beratungsgespräch zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) von Solriamfetol“ statt [2, 3].

Der G-BA bestimmt ausgehend von den zugelassenen Anwendungsgebieten von Solriamfetol für die Population der Patienten mit EDS einhergehend mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) zwei Teilpopulationen, für die jeweils unterschiedliche zVTs festgelegt werden (siehe Tabelle 3-1). Für die Population der Patienten mit EDS bei Narkolepsie ohne Kataplexie wurden Modafinil oder Pitolisant vom G-BA als zVT bestimmt. Für die Population der

Patienten mit EDS bei Narkolepsie mit Kataplexie werden vom G-BA Natriumoxybat oder Pitolisant als zVT angesehen. [2].

Tabelle 3-1: Übersicht der Populationen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Population</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>
Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie	Modafinil oder Pitolisant
Narkolepsie Patienten mit Kataplexie	Natriumoxybat oder Pitolisant

Die Bestimmung der zVT durch den G-BA erfolgte dabei anhand der vorgegebenen Kriterien:

1. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
2. In Frage kommende nicht-medikamentöse Behandlung, die erstattungsfähig ist
3. Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen
4. Allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet

Der G-BA begründet die Festlegung der zVT wie folgt: „In der aggregierten Evidenz wird Modafinil, Natriumoxybat und Pitolisant eine vergleichbar gute Wirksamkeit zur Reduktion der Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie zugesprochen, bei zusätzlichen Kataplexien dahingegen nur Natriumoxybat und Pitolisant (Lehert et al. 2018). Unter Berücksichtigung des festgestellten Zusatznutzens zu Pitolisant wird für Narkolepsie ohne Kataplexie Modafinil oder Pitolisant und für die Narkolepsie mit Kataplexie Natriumoxybat oder Pitolisant als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt“ [2].

Im Dossier Anwendungsgebiet A wird nachfolgend die vom G-BA geforderte Aufteilung der Gesamtpopulation in Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie vorgenommen [2]. Für diese Population wird Modafinil als zVT herangezogen. Damit folgt der pU den Vorgaben des G-BA. Pitolisant kann für Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie für einen Vergleich nicht herangezogen werden, da eine systematische Literaturrecherche gezeigt hat, dass in den Studien zu Pitolisant zum Großteil Patienten mit Kataplexie eingeschlossen waren. Für Patienten ohne Kataplexie stehen für Pitolisant keine Daten zur Verfügung.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen*

*Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der G-BA bestimmt eine Unterteilung der Narkolepsie Gesamtpopulation in die zwei Teilpopulationen der Patienten mit EDS bei Narkolepsie mit Kataplexie und EDS bei Narkolepsie ohne Kataplexie [2].

Die vom G-BA empfohlene Unterteilung in die Teilpopulationen entspricht der Aufteilung der Narkolepsie in der internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD-3) in Narkolepsie Typ 1 mit Kataplexie (NT1, „klassische Narkolepsie“) und Narkolepsie Typ 2 - ohne Kataplexie (NT2 „monosymptomatische Narkolepsie“) [2]. Diese beiden Teilpopulationen der Narkolepsie-Patienten eint das für die Diagnostik entscheidende Hauptsymptom der EDS, welches bei den meisten Patienten als Erstsymptom auftritt. Andere Symptome können sich langsam, plötzlich oder gar nicht entwickeln und einen variablen Schweregrad aufweisen [4, 5]. Während bei NT2 die Hypokretin-Liquor-Werte im Normbereich liegen [6-8], wird für die NT1 das charakteristische Symptom in den Kataplexien gesehen, die allerdings zumeist erst Monate oder Jahre auf die Erstsymptomatik der EDS folgen [9]. Auch bei der Diagnose der NT1 ist mit Aktualisierung des ICSD im Jahr 2014 das Auftreten von Kataplexien nicht mehr zwingend erforderlich, sondern kann aus einer Kombination aus EDS und erniedrigtem Hypokretin-Spiegel im Liquor (Hypokretin-CSF) bestehen [7, 10]. Damit wurden neue Forschungsergebnisse in die Diagnostik einbezogen, die zeigen, dass die Ursache der NT1 im Verlust von Hypokretin-produzierenden Neuronen liegt.

Die Behandlung der Narkolepsie sollte laut der nationalen S3-Leitlinie und in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien symptombezogen erfolgen und orientiert sich vor allem an der Störungswahrnehmung der Patienten [11-13].

Der Wirkstoff Pitolisant ist seit 2016 zur Behandlung der Narkolepsie mit und ohne Kataplexie zugelassen und wirkt sowohl auf die EDS als auch auf Kataplexien [14]. In der Nutzenbewertung als Orphan Drug wurde ein Vergleich gegenüber den in diesen Studien verwendeten Komparatoren vorgenommen (Placebo und Modafinil).

Modafinil ist u. a. zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie ohne Kataplexie einhergeht [15]. Exzessive Schläfrigkeit wird definiert als Schwierigkeit, wach zu bleiben sowie als eine erhöhte Einschlafneigung in unangemessenen Situationen. Modafinil hat demnach eine vergleichbare Zulassung zur Behandlung der EDS bei Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie (NT2) wie Solriamfetol und stellt aus Sicht des pU eine adäquate zVT dar [1, 16].

Zusammenfassend stimmt der pU der bestimmten zVT zu und stellt daher die beiden Teilpopulationen entsprechend den Anwendungsgebieten A und B dar. Für Solriamfetol konnte anhand von Interaktionstests für die primären Endpunkte zwischen den Teilpopulationen Narkolepsie mit und ohne Kataplexie gezeigt werden, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Populationen festzustellen war. Der pU stellt aus Transparenzgründen zusätzlich

zu der Teilpopulation Narkolepsie ohne Kataplexie ebenfalls die Gesamtpopulation in Modul 4A dar, die – aufgrund der Datenlage – mit Pitolisant verglichen wird (Verweis auf „weitere Unterlagen“ in Modul 4A).

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die in diesem Abschnitt enthaltenen Informationen sind der Niederschrift des Beratungsgesprächs vom 29.05.2019 (2019-B-065), den jeweiligen Fachinformation und den Tragenden Gründen der Nutzenbewertung von Pitolisant entnommen.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Sunosi.  
URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200116146818/anx\\_146818\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200116146818/anx_146818_de.pdf), [Aufgerufen am: 27.01.2020]. 2020
2. 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
3. Gemeinsamer Bundesausschuss, Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.  
URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>, [Aufgerufen am: 22.01.2020].
4. Ahmed, I., Thorpy, M. Clinical features, diagnosis and treatment of narcolepsy. Clin Chest Med 2010; 31(2): 371-81.
5. Ruoff, C., Rye, D. The ICSD-3 and DSM-5 guidelines for diagnosing narcolepsy: clinical relevance and practicality. Curr Med Res Opin 2016; 32(10): 1611-1622.

6. Nishino, S., Okuro, M., Kotorii, N., Anegawa, E., Ishimaru, Y. et al. Hypocretin/orexin and narcolepsy: new basic and clinical insights. *Acta Physiol (Oxf)* 2010; 198(3): 209-22.
7. Rodenbeck, A., Geisler, P., Schulz, H. III-4.2.1 Internationale Klassifikation von Schlafstörungen, 3. Version (ICSD-3). In: Schulz, H., Geisler, P., Rodenbeck, A., editors.: *Kompodium Schlafmedizin*. Springer. 2014.
8. Baumann, C. R., Mignot, E., Lammers, G. J., Overeem, S., Arnulf, I. et al. Challenges in diagnosing narcolepsy without cataplexy: a consensus statement. *Sleep* 2014; 37(6): 1035-42.
9. 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
10. Sateia, M. J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014; 146(5): 1387-1394.
11. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - S3 Leitlinie [Aufgerufen am: 03.07.2019]. 2009
12. Kallweit, U., Bassetti, C. L. Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18(8): 809-817.
13. 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.
14. Bioproject Pharma, Fachinformation Wakix [Aufgerufen am: 19.07.2019]. 2018
15. Teva, Fachinformation Vigil [Aufgerufen am: 12.02.2020]. 2015
16. 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: 30.11.2019]. 2017

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Überblick über die Erkrankung

##### Narkolepsie

Die „klassische“ Narkolepsie (ICD-10 G47.4) ist eine seltene, unheilbare, chronische neurologische Erkrankung. Die Erkrankung beschreibt eine Hypersomnie zentralnervösen Ursprungs ohne Bezug zu schlafbezogenen Atmungsstörungen. Sie gehört zur Gruppe der Schlafstörungen, da ihr eine Störung der Schlaf-Wach-Regulation zu Grunde liegt. In der überarbeiteten, dritten Version der internationalen Klassifikation der Schlafstörungen, dem ICSD-3, wird die primäre Narkolepsie unterschieden in Narkolepsie Typ 1 - mit Kataplexie (NT1, „klassische Narkolepsie“) und Narkolepsie Typ 2 - ohne Kataplexie (NT2 „monosymptomatische Narkolepsie“). Außerdem gibt es noch die sekundäre Narkolepsie, die auf eine organische Primärerkrankung zurückzuführen ist (u.a. bei strukturellen Läsionen des Hypothalamus oder oberen Hirnstamms bei Ischämie, Tumor oder Neurosarkoidose) [1-3]. Im Dossier ist die primäre Narkolepsie von Relevanz, auf die im Folgenden Bezug genommen wird und als „Narkolepsie“ bezeichnet wird.

Die aktuelle Therapie der Narkolepsie erfolgt symptomatisch, da eine kausale Behandlung der Grunderkrankung bisher nicht möglich ist. In den nationalen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (DGSM) und der European Academy of Neurology werden zur symptomatischen Behandlung der Narkolepsie je nach Hauptsymptomatik unterschiedliche Arzneimittel empfohlen (siehe Abbildung 3-1), auf die in einem der folgenden Abschnitte näher eingegangen wird [1, 4].

Table 2. Therapy recommendations (first- and second-line medications).

		Symptom		
		EDS	Cataplexy (+hallucinations/sleep paralysis)	Disturbed nocturnal sleep
First line	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modafinil/ Armodafinil</li> <li>• Pitolisant</li> <li>• Sodium oxybate<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sodium oxybate</li> <li>• Venlafaxine<sup>b</sup></li> <li>• Pitolisant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sodium oxybate<sup>a</sup></li> <li>• Benzodiazepine receptor agonists<sup>b</sup></li> <li>• Benzodiazepines<sup>b</sup></li> </ul>	
Second line	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Methylphenidate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluoxetine<sup>b</sup></li> <li>• Citalopram<sup>b</sup></li> <li>• Clomipramine<sup>b</sup></li> </ul>		

<sup>a</sup>EMA: only for NT1 patients.<sup>b</sup>Off-label (exception: Clomipramine approved in Germany).

## Abbildung 3-1: Aktuelle Empfehlungen zur Behandlung der Narkolepsie

Die Experten der European Academy of Neurology Kallweit und Bassetti empfehlen eine Therapie in Abhängigkeit von der Hauptsymptomatik. Zur Behandlung der EDS werden Modafinil, Pitolisant und Natriumoxybat (Sodium oxybate) als gleichwertig angesehen. Natriumoxybat ist aber ausschließlich zur Behandlung von Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie (Narkolepsie Typ 1, NT1) zugelassen Entnommen aus [4].

Die exzessive Tagesschläfrigkeit (EDS) ist das Leitsymptom der Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) und tritt zumeist als Erstsymptom auf. Die EDS ist integraler Bestandteil der Diagnose, da dieses Symptom zur Diagnose der Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) mindestens einmal täglich über einen Zeitraum von 3 Monaten bei den Patienten auftreten muss [3]. Kataplexien sind stark charakteristisch für die Narkolepsie und ermöglichen nach den Kriterien des ICSD-3 die Diagnose der NT1 (Diagnostische Kriterien siehe Tabelle 3-2). Allerdings folgen Kataplexien zumeist erst Monate oder Jahre später nach der Erstsymptomatik der EDS und sind patientenindividuell unterschiedlich stark ausgeprägt [5, 6]. Als diagnostischer Marker für die NT1 werden seit der Aktualisierung des ICSD im Jahr 2014 zusätzlich die Hypokretin-Spiegel im Liquor herangezogen. Damit wurden neue Forschungserkenntnisse in die Diagnostik eingeschlossen. Diese belegen, dass die NT1 durch Verlust von Hypokretin-produzierenden Neuronen verursacht wird und ein erniedrigter Hypokretin-Spiegel im Liquor die Folge ist [7]. Ein Hypokretin-Mangel im Liquor in Kombination mit EDS wird im ICSD-3 als ausreichend für die NT1-Diagnose angesehen. Damit könnte sich die Rate an fälschlichen NT2-Diagnosen vermindern, da die Kataplexien oft erst Jahre nach dem Symptom der EDS folgen und die Patienten ohne Messung des Hypokretin-Spiegels im Liquor möglicherweise irrtümlich als NT2 diagnostiziert werden [6, 8]. Denn die Diagnose der NT2 erfolgt zumeist als Ausschlussdiagnose, d.h., bei Vorliegen von EDS, keine Kataplexie, normaler Hypokretin-Spiegel und Ausschluss von anderen Schlafstörungen [3]. In der Fachwelt wird in diesem Zusammenhang diskutiert, ob die NT2 überhaupt als eigene Entität existiert oder einen Grenzbereich zwischen NT1 und idiopathischer Hypersomnie darstellt, da die Symptome zwischen den Erkrankungen überlappen und kein unmittelbarer

Biomarker für die Diagnose der NT2 existiert. In einigen Fällen kam es dazu, dass die NT2 auch in die NT1 überging, da die Kataplexien mit einem langen zeitlichen Verzug auftraten. Dies spricht dafür, dass die NT2 in einigen Fällen eine frühe Form der NT1 darstellen könnte [8].

## Diagnostik

Zur Diagnose der Narkolepsie werden nach der S3-Leitlinie der DGSM die Kriterien des ICSD-3 herangezogen. Die Diagnose der Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) erfolgt basierend auf der klinischen Symptomatik [1]. Zur Differentialdiagnostik wird unterstützend eine Polysomnographie (PSG) und ein Multiple Sleep Latency Test (MSLT) in der S3-Leitlinie der DGSM empfohlen (Empfehlungsgrad A) [1]. Zur Diagnose der NT1 und NT2 werden nach ICSD-3 die in Tabelle 3-2 dargestellten Kriterien gefordert [2, 3].

Tabelle 3-2: Diagnostische Kriterien für die Narkolepsie mit Kataplexie (NT1) und Narkolepsie ohne Kataplexie (NT2).

Zur Diagnose der NT1 müssen die Kriterien A und B erfüllt sein. Zur Diagnose der NT2 müssen die Kriterien A-E erfüllt sein [3].

NT1	NT2
A. über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten mehrfach am Tag wiederkehrende Perioden eines unwiderstehlichen Schlafbedürfnisses oder Einschlafens	
B. Vorhandensein von einem (oder beiden) der folgenden Kriterien 1. Kataplexien (definiert als „mehr als eine Episode von normalerweise kurzen [ $< 2$ min], meist bilateral symmetrischen, plötzlichen Verlust des Muskeltonus bei vollem Bewusstsein“) <u>und</u> eine mittlere Schlaflatenz von max. 8 Minuten <u>und</u> zwei oder mehr sleep-onset of rapid eye movement periods (SOREMP) im MSLT auftreten, wobei SOREMP in der nächtlichen Polysomnographie ein SOREMP im MSLT ersetzen kann 2. Hypokretin-Mangel im Liquor: $\leq 1/3$ des Normwertes (Norm $> 200$ pg/ml) oder max. 110 pg/mL vorliegen.	B. Mittlere Schlaflatenz von max. 8 Minuten und zwei oder mehr SOREMPs im MSLT, wobei SOREMP in der nächtlichen Polysomnographie ein SOREMP im MSLT ersetzen kann, vorliegen
	C. Keine Kataplexie
	D. Messung des Hypokretin-Spiegels im Liquor nicht vorgenommen oder der Wert liegt $> 110$ pg/ml oder $1/3$ des Normwertes
	E. Die Hypersomnolenz und/oder MSLT-Befunde lassen sich nicht besser durch andere Ursachen wie z.B. unzureichenden Schlaf, obstruktive Schlafapnoe, verzögerte Schlafphasenstörungen oder die Wirkung von Medikamenten oder Substanzen oder deren Entzug erklären

Wie der Tabelle 3-2 zu entnehmen ist, besteht eine der Voraussetzungen für die Diagnose der Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) darin, dass über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten mehrfach am Tag wiederkehrende Perioden eines unwiderstehlichen Schlafbedürfnisses oder Einschlafens notwendig sind [3]. Dazu können verschiedene patientenberichtete Fragebögen eingesetzt werden.

Zur Dokumentation der Symptome der Narkolepsie, d.h., vor allem der EDS und der Kataplexien werden standardmäßig Schlafragebögen und Schlaftagebücher eingesetzt. Schlaftagebücher und Protokolle werden als Instrumente der nicht-apparativen Diagnostik in der S3 Leitlinie empfohlen [1]. Von der DGN wird die Dokumentation durch Schlafragebögen und Schlaftagebücher als notwendige Untersuchung bei Erstdiagnostik aufgezählt, die auch Abend- und Morgenprotokolle umfassen [9]. Das Schlaftagebuch dient u. a. der Verifizierung von Insomnien und Hypersomnien, der Erfassung des subjektiven Schlafvermögens, der Schlafhygiene und schlafstörender Verhaltensweisen. Der Standard-Fragebogen zur Ermittlung der übermäßigen Schläfrigkeit ist der Epworth Sleepiness Scale (ESS Erläuterung siehe nächster Abschnitt). Zum Ausschluss einer symptomatischen Narkolepsie und von Erkrankungen, die mit schwerer Hypersomnie einhergehen, können zusätzlich der Ullanlinna Narcolepsy Score und die Swiss Narcolepsy Scale eingesetzt werden, da sie mit hoher Spezifität und Sensitivität eine Differenzierung gegenüber anderen häufigen Schlafstörungen erlauben [1].

In der deutschen S3-Leitlinie wird die ESS als Instrument der nichtapparativen Diagnostik zur Bestimmung von Tagesschläfrigkeit und Hypersomnie aufgeführt und von der DGN als notwendiges Verfahren zur Erstdiagnostik genannt [1, 9]. Die ESS ist ein validiertes Maß mit hoher Spezifität und Sensitivität zur Beurteilung der subjektiven Schläfrigkeit und stellt ein Maß für das allgemeine Niveau der Tagesschläfrigkeit einer Person oder deren durchschnittliche Schlafneigung im täglichen Leben dar [10-12]. Die ESS basiert auf einem Fragebogen mit acht Fragen, mit dem die Wahrscheinlichkeit gemessen wird, in verschiedenen Alltagssituationen unfreiwillig einzunicken oder einzuschlafen [13]. Dies wird auf einer ordinalen 4-Punkte Skala von keiner (0 Punkte), einer geringen (1 Punkt), einer mittleren (2 Punkte) und einer hohen (3 Punkte) Wahrscheinlichkeit gemessen. Der Score wird als Summe der Einzelantworten des Fragebogens berechnet, so dass der Gesamtwert zwischen 0 und 24 liegen kann. Ein Gesamtwert von > 10 Punkten wird als erhöhte Tagesschläfrigkeit und somit als abnormal bewertet [14, 15]. Bei den 8 Alltagssituationen handelt es sich um:

- 1) im Stuhl sitzen und lesen,
- 2) beim Fernsehen,
- 3) inaktiv bei einer Veranstaltung sitzend (Kino, Theater, Treffen),
- 4) als Mitfahrer im Auto oder in öffentlichen Verkehrsmitteln für mindestens 1 Stunde ohne Pause,
- 5) beim Hinlegen nachmittags,

6) während einer Unterhaltung, 7) beim Sitzen nach dem Mittagessen, 8) in einem Auto, welches für ein paar Minuten an der Ampel hält [11].

Neben der EDS werden bei NT1 als weiteres diagnostisches Kriterium das Auftreten von Kataplexien

und eine mittlere Schlaflatenzzeit von max. 8 Minuten und zwei oder mehr sleep-onset of rapid eye movement periods (SOREMP) im MSLT gefordert (ein SOREMP in der nächtlichen Polysomnographie kann ein SOREMP im MSLT ersetzen)

oder es muss ein Hypokretin-Mangel im Liquor:  $\leq 1/3$  des Normwertes (Norm  $> 200$  pg/ml) oder max. 110 pg/mL vorliegen [2, 3].

Der MSLT ist ein apparatives Messverfahren bei dem die physiologische Tendenz, in einer ruhigen Situation einzuschlafen, bestimmt wird [16]. Beim MSLT wird ein Patient über Elektroden an ein Messgerät angeschlossen und in 4-5 Intervallen von je 20 Minuten wird die Einschlafneigung ermittelt. Mit diesem Test lassen sich verfrühte REM-Phasen (SOREMP) aufzeichnen. SOREMP sind im MSLT definiert als Auftreten von REM-Schlaf nach dem Einschlafen mit einer Latenz von  $\leq 10$  Minuten [1]. Ein Review von Littner et al. 2005 konnte anhand von 13 Studien darlegen, dass bei Narkolepsie zwei oder mehr vorzeitige REM-Perioden (SOREMP) mit einer Sensitivität von 0,78 und eine Spezifität von 0,93 vorliegen [17]. Dementsprechend werden laut ICSD-3 eine mittlere Schlaflatenz von  $\leq 8$  Minuten und mindestens 2 SOREMP als diagnostische Kriterien gefordert [2, 3].

Als Alternative zum MSLT wird der Maintenance of Wakefulness Test (MWT) als gängiges apparatives Testverfahren zur Objektivierung der Diagnose der Hypersomie eingesetzt. Mittels MWT wird die tonische Aktivierung und die Wachbleibefähigkeit ermittelt. Der MWT kann laut S3-Leitlinie zur Bestimmung des Schweregrads der Tagesschläfrigkeit eingesetzt werden [1]. Der MWT ist eine Abwandlung des MSLT und wurde erstmals 1982 von Mitler et al. entwickelt [18]. Der Patient wird über Elektroden verkabelt und an ein Messgerät angeschlossen. Im Gegensatz zum MSLT wird bei dem MWT die Fähigkeit, in einem abgedunkelten Raum wachzubleiben, gemessen. In mehreren (20/40-minütigen) Intervallen in einem Abstand von 2 Stunden werden Patienten gebeten, in einer bequemen Position in einem abgedunkelten Raum wachzubleiben. Der MWT geht von der Annahme aus, dass bei Hypersomnien die Fähigkeit wachzubleiben, und nicht die Fähigkeit einzuschlafen, von großer Bedeutung ist [1, 19].

Als Ersatz zum SOREMP in einem MSLT kann laut ICSD-3 ein SOREMP gemessen mittels Polysomnografie (PSG) dienen. Bei dieser Methode handelt es sich um das Grundinstrument und die Referenz der schlafmedizinischen Diagnostik im Schlaflabor. Die PSG ermöglicht die Aufzeichnung von physiologischen Signalen, die zu einer quantitativen Bewertung des Schlafes, von Schlafstörungen und der mit dem Schlaf assoziierten Erkrankungen (nach ICSD-2) [16]. Zur Auswertung und Aufzeichnung des Schlafes steht die Anleitung von Rechtschaffen und Kales 1968 als Standardwerk zur Verfügung. Es werden Elektroenzephalogramm (EEG), die Augenbewegungen rechts und links (Elektrookulogramm) und der Muskeltonus am Kinn

(Elektromyogramm des M. mentalis) von festgelegten Positionen abgeleitet und aufgezeichnet. Das Manual umfasst auch Regeln für die visuelle Auswertung der Kurven mit einer Einteilung in Schlafstadien. Die Schlafstadien sind aufgeteilt in 2 Leichtschlafstadien, 2 Tiefschlafstadien, den Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlaf und das Stadium Wach. Im aktuellen Manual der AASM werden die technischen Spezifikationen zur digitalen Aufnahmetechnik festgelegt sowie die Signalkanäle für die Schlafstadienbestimmung und die Einteilung der Schlafstadien vereinfacht, um mögliche Mehrdeutigkeiten zu reduzieren [20]. Die aktuelle S1-Leitlinie sieht die PSG als notwendige Untersuchung bei der Erstdiagnostik an [9]. Die S3-Leitlinie empfiehlt die PSG sowohl als Grundinstrument als auch als Referenzmethode zur apparativen Diagnostik der Narkolepsie und sollen nach den Vorgaben des AASM Manuals durchgeführt werden [1].

#### *Diagnostische Abgrenzung der NT2 von der NT1*

Im Unterscheid zur NT1 handelt es sich bei Diagnose der NT2 um eine Ausschlussdiagnose aufgrund der vorliegenden Symptomatik und der Ergebnisse des MSLT. Nach ICSD-3 wird das Vorliegen einer Schlaflatenzzeit von max. 8 Minuten und das Auftreten von mind. 2 SOREMPs im MSLT gefordert. Zur Diagnose der NT2 dürfen keine Kataplexien oder ein erniedrigter Hypokretin-Spiegel im Liquor vorhanden sein. Außerdem sollten andere Schlafstörungen, wie idiopathische Hypersomnie, sekundäre Narkolepsie, Schlafmangel-Syndrom oder Schichtarbeitersyndrom anhand der Polysomnographie ausgeschlossen werden [3]. Dementsprechend erfolgt die Sicherung der Differentialdiagnose NT2 mittels der aufwendigen Diagnostik im Schlaflabor über eine PSG. Die quantitative Bewertung des Schlafes, von Schlafstörungen und der mit dem Schlaf assoziierten Erkrankungen über eine PSG ermöglicht den Ausschluss von ähnlichen Krankheitsbildern. Zusätzlich wird zur Sicherung der Diagnose empfohlen, Schlafentzug und zirkadiane Erkrankungen vor einem MSLT durch eine Untersuchung der Schlafdauer und Schlaf-Wach-Rhythmus mittels Actigraphie oder eines Schlaftagebuch auszuschließen [8].

#### *Schweregrad der EDS*

Die EDS wird als krankhaft bewertet, wenn ein Score von  $\geq 10$  Punkten auf der ESS-Skala ermittelt wird [14, 15]. Für die Schläfrigkeit werden nach dem ICSD zusätzlich drei Schweregrade – mild, moderat und schwer – unterschieden und eine Zuordnung zu einer mittleren Schlaflatenzzeit (mittels MSLT) angegeben [16].

Zu den Kriterien der Einteilung der Schweregrade gehören die Häufigkeit der unbeabsichtigten Einschlafepisodes, der Aktivitätsgrad beim Eintritt, die der Situation angemessene Aufmerksamkeit sowie die Auswirkungen. Der Grad milde Schläfrigkeit wird bei Einschlafepisodes in Ruhephasen und in passiven Situationen (wie liegendes Lesen in einer stillen Umgebung, als Beifahrer im Auto), die nicht täglich auftreten müssen und kaum Einschränkung für den Betroffenen bedeuten. Es wird eine mittlere Schlaflatenzzeit von 10 bis 15 min hierzu assoziiert bzw. ein ESS Werte zwischen 10 und 15 Punkten [21]. Moderate Schläfrigkeit wird bei täglich auftretenden Einschlafepisodes, welche bei geringer körperlicher Aktivität in Situationen, die ein moderates Mindestmaß an Aufmerksamkeit erfordern, auch in der Öffentlichkeit (wie bei Kinobesuchen, beim Autofahren) angenommen. Dieser Grad der

Schläfrigkeit ist assoziiert mit einer mittleren Schlaflatenzzeit von 5 bis 10 Minuten. Der Grad schwere Schläfrigkeit wird angenommen, wenn die Einschlafepisoden täglich während physischer Aktivität, welche ein mildes oder moderates Maß an Aufmerksamkeit erfordern, z.B. während des Essens, während einer Konversation oder bei der Fortbewegung (Laufen, Autofahren) auftreten. Die schwere Schläfrigkeit ist assoziiert mit einer mittleren Schlaflatenzzeit von unter 5 Minuten bzw. einem ESS-Wert  $\geq 16$  Punkten [16, 21].

## **Pathogenese**

### **Klinische Symptomatik und Verlauf**

Als erstes Symptom tritt bei den meisten Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) die übermäßige Tagesschläfrigkeit auf. Anschließend folgen patientenindividuell im Verzug von mehreren Jahren zumeist Symptome wie Kataplexien (nur bei Patienten mit NT-1), Schlaflähmung, hypnopompe/hypnagoge Halluzinationen, automatisches Verhalten und ein gestörter Nachtschlaf. Diese Symptome treten meist in Kombination auf, die aber für die Fragestellung in diesem Dossier weniger relevant [1, 6] (siehe Abbildung 3-2).

Das Leitsymptom der Narkolepsie ist die exzessive Tagesschläfrigkeit [22-24]. Im Vergleich zu Patienten mit NT1 haben NT2-Patienten eine weniger schwere EDS und eine geringere Häufigkeit von REM-Schlafsymptomen wie Schlaflähmung, Halluzinationen und REM-Schlaf-Verhaltensstörung [25, 26].

Die EDS stellt eines der Hauptsymptome der Narkolepsie dar und ist dementsprechend entscheidend für die Diagnose [3]. Bei den meisten Narkolepsie-Patienten ist die EDS das erste Symptom und wird als das belastendste Symptom für den Alltag empfunden [27]. Für die EDS charakteristisch sind die definierten, unfreiwilligen, nicht kontrollierbaren Einschlafattacken, die für den Betroffenen nicht zu verhindern sind und während der Hauptwachperiode auftreten [22]. Die Einschlafattacken treten bei betroffenen Patienten nicht nur bei monotonen Tätigkeiten wie dem Sitzen, TV schauen oder lesen auf, sondern auch in ungünstigen Situationen wie dem Essen, Sprechen, Radfahren oder Auto fahren. Nach einer kurzen Einschlafattacke sind Patienten meist in der Lage, ihre ausgeübte Tätigkeit halbbewusst fortzusetzen, jedoch sind solche Einschlafattacken gerade bei Tätigkeiten wie dem Radfahren oder dem Autofahren lebensgefährlich. Die EDS tritt bei allen Patienten meist mehrmals täglich auf, die Schlafattacken variieren aber in Häufigkeit und Länge. In der Regel treten die Schlafepisoden häufiger morgens und seltener nachmittags auf, da viele Patienten nach einem Mittagsschlaf in der Lage sind, den Nachmittag über wach zu bleiben. Die Dauer einer Schlafepisode ist patientenindividuell variabel und hängt stark von der Umgebung ab. Manche Schlafattacken dauern nur wenige Sekunden, während andere länger als eine Stunde andauern können. Nach den Schlafepisoden fühlen sich die Patienten meist gut erholt und die normale Wachheit ist für einige Minuten bis Stunden bis zum Auftreten der nächsten Attacke wiederhergestellt [28].

Neben der EDS stellen hypnagoge (beim Übergang Wachen zum Schlafen) oder hypnopompe (beim Übergang vom Schlafen zum Wachen) Halluzinationen (mit oder ohne Schlaflähmungen) die Hauptsymptome der Narkolepsie ohne Kataplexie dar. Etwa 28 % der

NT2-Patienten verzeichnen diese Symptome. [8]. Von Schlaflähmungen spricht man, wenn vor allem bei dem Übergang vom Schlafen zum Wachen (hypnopomp) aber auch vom Wachen zum Schlafen (hypnagog), die vorübergehende Unfähigkeit, Bewegungen auszuführen, auftritt [23]. Hypnagoge Halluzinationen sind sehr lebhaft, visuelle Erlebnisse, die die Umgebung mit einbeziehen und vor allem beim Übergang vom Schlafen zum Wachen auftreten. Sie werden als sehr lebhaft, meist negativ belastet und angsteinflößend beschrieben [23]. In einer Kohortenstudie mit je 100 Narkolepsie-Patienten mit NT1 und NT2 berichten 54 NT1-Patienten von durchschnittlichen 10 Episoden an Halluzinationen (manchmal mit Schlaflähmung) pro Monat, 46 Patienten mit NT2 berichten von durchschnittlich 3 Episoden pro Monat. Bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen können diese Symptome allerdings ebenso frequent beobachtet werden [29]. Daher kann das häufige Auftreten dieser Symptome nach Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen auch ein bedeutendes Diagnosekriterium der NT2 sein.

### *Verlauf*

Der Beginn der Narkolepsie-Symptome liegt zwischen dem 7. bis 25. Lebensjahr, die Erstmanifestation kann bei betroffenen Patienten aber in jedem Lebensalter auftreten (siehe Abbildung 3-2) [6, 23, 30]. Ohayon et al. 2005 zeigten in einer Beobachtungsstudie mit 157 Narkolepsie-Patienten (75 % mit Kataplexie, 25 % ohne Kataplexie), dass viele Patienten bereits vor dem 20. Lebensjahr die ersten Symptome aufweisen [30]. Eine retrospektive Studie mit deutschen Narkolepsie-Patienten mit Kataplexie gibt zwei Hauptverteilungsgipfel zwischen 15 – 25 Jahren und 30 – 40 Jahren an (siehe Abbildung 3-3) [31]. Die Krankheit bleibt nach Erstmanifestation lebenslang bestehen [23]. Die Diagnose der Narkolepsie erfolgt mit einem langem zeitlichem Verzug von bis zu 15 Jahren nach Erstsymptomatik, da die Symptome vermutlich unzureichend erkannt werden und Fehldiagnosen erfolgen [24, 32]. Als häufigste Fehldiagnosen sind Epilepsie und das Hyperkinetische Syndrom zu nennen, da Kinder dazu neigen, ihre Narkolepsie-Symptome zu verheimlichen oder durch Hyperaktivität zu kompensieren [23]. Es konnte kein Unterschied in der Verteilung der Erkrankung auf die Geschlechter festgestellt werden, jedoch erkranken Frauen im Durchschnitt minimal früher als Männer (Frauen mit 22,0 Jahren; Männer mit 23,7 Jahren) [31].

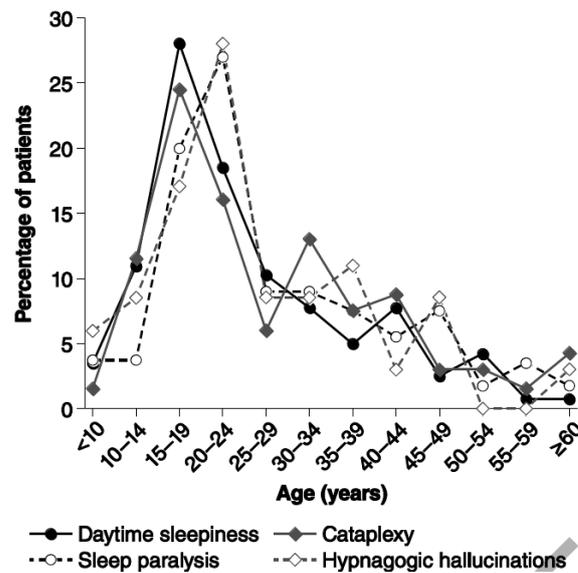


Abbildung 3-2: Verteilung des Symptombeginns bei Narkolepsie

Das Erstsymptom ist zumeist die EDS; Kataplexien – wenn vorhanden –, Schlaf lähmung und hypnagoge Halluzinationen folgen als weitere Symptome im weiteren Verlauf der Erkrankung. Entnommen aus [6].

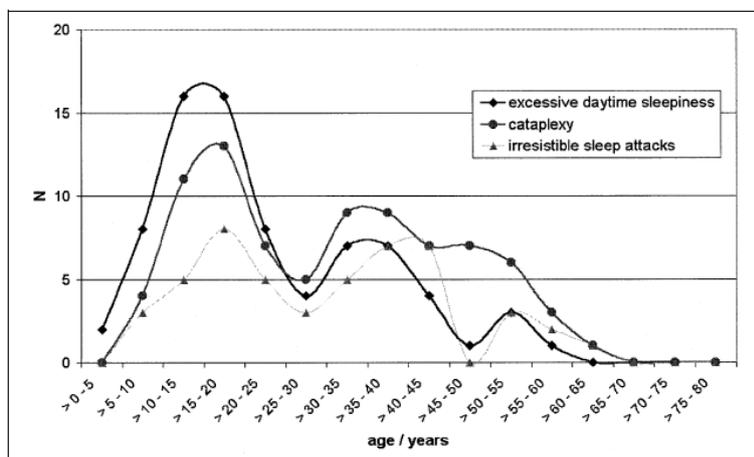


Abbildung 3-3: Verteilung des Symptombeginns bei Narkolepsie mit Kataplexie (NT1)

Die meisten NT1-Patienten entwickeln als erstes Symptom die EDS, danach folgen Kataplexien. Bei der NT1 zeigen sich zwei Hauptverteilungsgipfel zwischen 15-25 Jahren und 30-40 Jahren. Entnommen aus [31].

## Komorbiditäten

Bei Narkolepsie Patienten treten häufig psychiatrische Komorbiditäten auf, wie ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung), Angst, Depressionen, Essstörungen und Schizophrenie (siehe Abbildung 3-4 ) [33]. Aufgrund der Überschneidung von Symptomen der Narkolepsie mit den dargestellten psychischen Erkrankungen kann es zu einer verzögerten Diagnose der Narkolepsie kommen [24, 33].

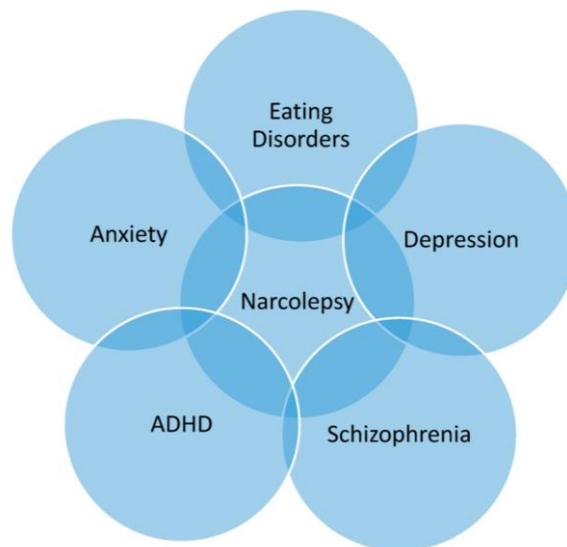


Abbildung 3-4: Venn Diagramm zur grafischen Darstellung der Überlappung der Narkolepsie mit psychischen Erkrankungen

Entnommen aus [33].

Depression ist die häufigste Komorbidität bei Narkolepsie [34, 35]. Eine Studie mit selbstberichteten Fragebögen zeigte, dass bis zu 57 % der Narkolepsie Patienten über Depressionen berichten [36]. Es wird diskutiert, dass das komorbide Auftreten der Depression bei Narkolepsie auf die ähnliche Symptomatik der beiden Erkrankungen, wie gestörter Nachtschlaf, sozialer Rückzug, Aufmerksamkeitsstörungen, Müdigkeit und Gewichtszunahme zurückzuführen sein könnten. Auch ohne Berücksichtigung der genannten Symptome weisen Narkolepsie Patienten immer noch häufiger Symptome von Depressionen wie Anhedonie, pathologische Schuldgefühle und Heulen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auf [35]. Eine Studie von Vignatelli et al. (2011) zeigte, dass der Stimmungszustand bei Narkolepsie-Patienten einen hohen Einfluss auf die Lebensqualität hat. Die Studie untersuchte über einen Zeitraum von 5 Jahren die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei 54 Narkolepsie Patienten. Depressive Symptome traten stabil über den gesamten Zeitraum von 5 Jahren bei 47 – 58 % der Patienten auf und verminderten die Lebensqualität bei Narkolepsie-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe [37].

Als weitere häufige Komorbidität tritt ADHS bei Narkolepsie auf. ADHS ist gekennzeichnet durch Symptome wie Unaufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität, was auf den ersten

Blick konträr zur Narkolepsie erscheint [38]. Dennoch gibt es immer mehr Hinweise darauf, dass Schlafstörungen eng mit der Entwicklung von ADHS zusammenhängen [33]. ADHS-Merkmale können durch dysfunktionalen oder fragmentierten Schlaf ausgelöst werden [39, 40]. Eine Studie von Lecendreux et al. (2015) konnte zeigen, dass bei Kindern und Jugendlichen mit Narkolepsie das Risiko ADHS zu entwickeln, doppelt so hoch war wie bei der Kontrollgruppe [41].

Patienten mit Narkolepsie sind oft übergewichtig. Es wird diskutiert, dass sowohl der niedrigere Basalmetabolismus, eine subtile Veränderung im Essverhalten und eine geringere physische Aktivität zu Übergewicht bei Narkolepsie Patienten führen [42]. Chabas et al. (2007) untersuchte an einer kleinen Population von Narkolepsie Patienten das Essverhalten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe [42]. Die Ergebnisse zeigten, dass bei Narkolepsie Patienten eine höhere Prävalenz für das Auftreten von EDNOS (Eating Disorder Not Other Specified) vorlag, was mit einer Gewichtszunahme im Zusammenhang stand. Neben diesen Befunden existieren Hinweise, dass Narkolepsie Patienten ein erhöhtes Risiko für andere Essstörungen, wie Binge Eating, Anorexie oder Bulimia nervosa aufweisen [33].

### **Ursachen der Narkolepsie**

Da es sich bei der Narkolepsie um eine Erkrankung des Schlaf-Wach-Rhythmus handelt, werden im Folgenden zunächst die Grundlagen des Schlafes und dessen Regulation über das Neurotransmittersystem im Gehirn erläutert. Anschließend werden die Ursachen der Narkolepsie und die Auswirkungen auf die Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus diskutiert.

### **Grundlagen des Schlafes**

Der menschliche Schlaf verläuft in mehreren Schlafzyklen (durchschnittlich 4-7 mit je 110 Minuten), die sich wiederholen (siehe Abbildung 3-5). Der Schlaf selbst wird in zwei Formen eingeteilt, den Non-Rapid eye-movement (NREM) Schlaf und den rapid eye-movement (REM) Schlaf oder „Traumschlaf“. REM steht hierbei für *rapid eye movement*, da diese Phase durch rasche Augenbewegungen charakterisiert ist. Nur in dieser Phase wird geträumt [43].

Ein Schlafzyklus besteht nach den Kriterien der American Academy of Sleep aus 5 Phasen. Dem Wachzustand (Phase W) folgt der Non-REM Schlaf, der aus 3 Phasen (N1-N3) besteht und vom REM-Schlaf (Phase R) gefolgt ist [44].

Ein Schlafzyklus beginnt mit der Wachphase, in der ein hoher Muskeltonus und eine rasche Augenbewegung besteht. Daran schließt sich der Non-REM-Schlaf an (N1-N3). Die N1 Phase - die Einschlafphase oder Schlaflatenz an -, stellt den Übergang von einem Wachzustand zum Schlafen dar. Hier beginnt die Abnahme des Muskeltonus und diese Phase dauert meist nicht länger als 15 Minuten. Die folgende Phase N2 ist ein stabiler Schlaf, bei der eine Verlangsamung der Grundaktivität im Gehirn auftritt und überwiegend Theta-Wellen zu vermerken sind. Bei Theta Wellen schwingt das Gehirn mit einer relativ niedrigen Frequenz von 4,1 – 8 Hz. Die Atmung und die Herzfrequenz werden langsamer und es treten keine

Augenbewegungen mehr auf. An die Phase N2 schließt sich die Tiefschlafphase, die Phase N3 an. In diesem Stadium wird kaum geträumt und Menschen, die in dieser Phase geweckt werden, sind besonders verschlafen und desorientiert. 50 % der gemessenen Hirnwellen machen in dieser Phase die Deltawellen mit einer Frequenz von 0,1 – 4 Hz (langsame Wellen mit einer hohen Amplitude) aus. An die Tiefschlafphase schließt sich der REM-Schlaf an. Es ist eine Phase, in der das Gehirn relativ wach ist und ein Anstieg der Herz- und Atemfrequenz zu vermerken ist [45]. Die beiden ersten Phasen leichten Schlafs (N1-N2) nehmen etwa die Hälfte eines Schlafzyklus ein, Phase 3 und 4 die andere Hälfte. Wenn Phase 4 zu Ende geht, wird der Schlaf wieder leichter und der gesamte Schlafzyklus beginnt von neuem. Manche Menschen wachen am Ende eines Schlafzyklus ganz oder fast auf, andere schlafen bis zum Morgen durch [43].

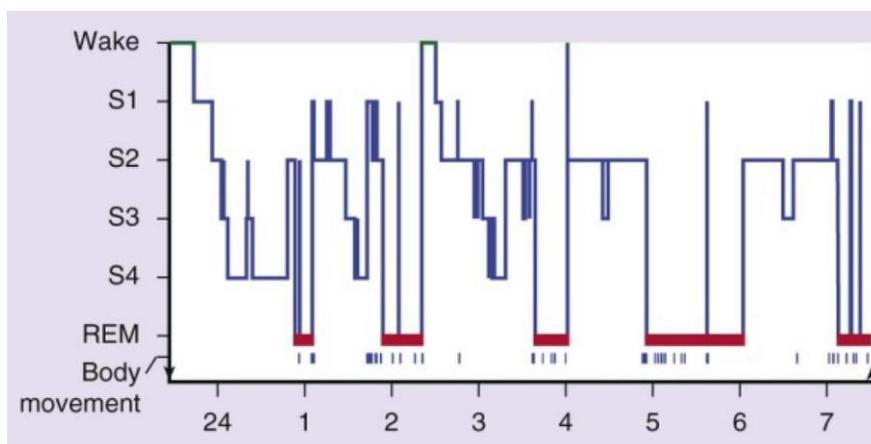


Abbildung 3-5: Schlafhistogramm eines gesunden jungen Erwachsenen  
REM = Rapid-eye movement (“Traumschlaf”), S = Stage (Phase). Entnommen aus [44].

Während einer Gesamtschlafzeit von etwa 8 Stunden durchläuft ein durchschnittlicher, gesunder Mensch etwa 4-7 Zyklen. In den späten Zyklen treten kaum noch Tiefschlafphasen auf und die REM-Phasen sind deutlich länger. Durch diesen Wechsel der Phasen kommt es schließlich zum Aufwachen [44].

### Regulation des Schlaf-Wach Zustandes über Neurotransmittersysteme

Die Schlaf-Wach Regulation wird von speziellen Neuronenpopulationen im Gehirn gesteuert, welche entweder aktivierend (exzitatorisch) oder hemmend (inhibitorisch) wirken, [46]. Bei der Signalübertragung zwischen Nervenzellen spielen Neurotransmitter eine wichtige Rolle. Diese werden von einer Nervenzelle nach Eingang eines elektrischen Signals ausgeschüttet, und durch die Bindung der Neurotransmitter an die Rezeptoren der nächsten Nervenzelle wird das Signal übertragen. Nach der Signalübertragung diffundieren die Neurotransmitter in der Regel zurück zum Nervenfortsatz der zuerst angeregten Nervenzelle und können wiederaufgenommen werden, bis es nach Eingang des nächsten Signals zu einer erneuten Neurotransmitter-Ausschüttung kommt. Die an der Schlaf-Wach Regulation beteiligten

Neurotransmittersysteme sitzen hauptsächlich im Hirnstamm. Sie verfügen über Projektionen unterschiedlichen Ausmaßes in andere Hirnareale und unterliegen einer komplexen, wechselseitigen Regulation. Die wichtigsten Neurotransmitter sind hierbei unter Anderem Acetylcholin, Noradrenalin, Histamin, Serotonin, Dopamin und Hypokretin (Orexin) [1, 46, 47]. Der dominierende Neurotransmitter im Wachzustand und REM- Schlaf ist Acetylcholin. Acetylcholin ist wichtig für eine gesteigerte Aufmerksamkeit beim Aufwachen und bei der Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit. Die Monoamine Noradrenalin, Serotonin, Histamin und Dopamin werden im Wachen und Non-REM Schlaf und kaum im REM Schlaf ausgeschüttet [46]. Noradrenalin führt zur Aufmerksamkeitssteigerung und zur Aktivierung des vegetativen Nervensystems. Die Ausschüttung von Histamin fördert ebenfalls die Steigerung der Aufmerksamkeit und hat weiterhin einen positiven Einfluss auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit. Die Funktion von Serotonin und Dopamin in der Schlaf-Wach Regulation konnte bisher noch nicht komplett entschlüsselt werden. Es ist bekannt, dass diese zwei Substanzen ebenfalls vermehrt im Wachzustand ausgeschüttet werden und zur Wachheit beitragen [46]. Hypokretin spielt vermutlich sowohl für die Aufrechterhaltung der Wachheit wie auch des Schlafes, eine übergeordnete Rolle [46].

Die Regulation des Schlaf-Wach Zyklus ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Es konnte bis dato gezeigt werden, dass diese Regulation einer Vielzahl von verschiedenen Neurotransmittersystemen, welche exakt auf einander abgestimmt sind, unterliegt. Kommt es zu einem Ungleichgewicht der beteiligten Neurotransmitter, können Signale zwischen Nervenzellen nicht mehr oder nur unzureichend übertragen werden. Dies könnte zu einer verminderten Funktion der betroffenen Hirnareale beitragen.

### **Ätiologie der Narkolepsie**

Bei der Narkolepsie handelt es sich um eine Hypersomnie zentralnervösen Ursprungs, die mit dem Hauptsymptom der übermäßigen Schläfrigkeit einhergeht. Der Erkrankung liegt eine Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus zugrunde [1, 3].

Die Ursache der Narkolepsie des Typs 1 wurde bereits weitestgehend aufgeklärt. Diese liegt in einem Verlust von Hypokretin-produzierenden Neuronen im Hypothalamus, was in einen deutlich geringeren Hypokretin-Spiegel in der Rückenmarksflüssigkeit resultiert [48-50]. Dies gilt jedoch nur für Narkolepsie Patienten des Typ 1. Narkolepsie Patienten des Typ 2 zeigen normale Hypokretin -Spiegel. Die Ursache der NT2 ist insofern bisher weitgehend ungeklärt [51].

Hypokretin ist ein exzitatorisches Neuropeptidhormon, welches im lateralen Hypothalamus von bestimmten Neuronen produziert wird, um die Wachheit, Nährstoffaufnahme und den Energieverbrauch zu fördern [52-54]. Hypokretin-produzierende Neuronen projizieren in verschiedene Hirnregionen, wie Bulbus olfactorius, zerebralen Kortex, Thalamus, Hirnstamm, Locus coeruleus oder den Raphe-Kernen [55]. Ein Hypokretinmangel führt zu verminderter exzitatorischer Anregung der Neuronen, welche die wachheitsfördernden Neurotransmitter Noradrenalin, Dopamin, Serotonin und Histamin synthetisieren. Dies könnte zur reduzierten

Aktivierung dieser Hirnregionen beitragen, was sich symptomatisch in der EDS und in abnormalem REM-Schlaf manifestiert [51, 52]. Außerdem scheint der Schweregrad der EDS und der Kataplexien mit dem Ausmaß des Verlusts der Hypokretin-produzierenden Neuronen und mit der Reduktion des Hypokretin Spiegels im Liquor korreliert [56, 57]. Aktuell wird diskutiert, dass der Verlust von Hypokretin-Neuronen ohne eine nachweisbare Verringerung im Liquor ursächlich für die EDS bei NT2 sein könnte [51]. Ein Verlust von Hypokretin-produzierenden Neuronen auf unter 50% des normalen Niveaus findet sich auch bei Patienten mit NT2 und in entsprechenden Mausmodellen [57]. Bei Patienten mit moderatem Verlust dieser Neuronen sagte der niedrige Hypokretin Spiegel im Liquor die anschließende Entwicklung der Kataplexie vorher, was die These eines Übergangs der NT2 in NT1 stützt [58]. Die Ursachen für den Verlust der Neuronen ist bisher ungeklärt, es werden Autoimmunreaktionen und genetische Faktoren diskutiert [7, 51, 52, 59-61].

### **Risikofaktoren**

Die primären genetischen Risikofaktoren für Narkolepsie sind die Gene, die für die Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC-) Proteine (d. h. die HLA-Gene) kodieren [51]. Von allen Erkrankungen besitzt die Narkolepsie die höchste Assoziation mit HLA-Genen. Das größte genetische Risiko zur Entwicklung einer Narkolepsie des Typs 1 ist das Allel HLA-DQB1\*06:02. Abhängig von der Abstammung weisen mit hoher Sensitivität zwischen 86 – 98 % der NT1 Patienten dieses Allel auf [62]. Studien schlagen ebenfalls für die NT2 ein höheres Vorkommen von 40 - 50 % des Allels HLA-DQB1\*06:02 vor, Jedoch ist 12 - 38 % der generellen Bevölkerung ebenso Träger dieses Allels und daher für die Diagnose der NT-2 wenig hilfreich [8, 63].

### **Auswirkungen der Narkolepsie auf die Lebensqualität von betroffenen Patienten**

Narkolepsie geht mit einer erheblichen medizinischen und sozioökonomischen Belastung für die betroffenen Patienten einher. Patienten mit Narkolepsie haben eine reduzierte Lebensqualität im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen [24, 64-66]. Die EDS wird von den Patienten als das Symptom mit den stärksten negativen Auswirkungen auf ihren Alltag wahrgenommen [27, 67].

Maski et al. 2017 zeigten in einer Querschnittsumfrage mit 1.699 Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie), dass die EDS von den Patienten, unabhängig von der Diagnose NT1 oder NT2, als das belastendste Symptom empfunden wird. In der Umfrage wurden die Teilnehmer gebeten, die drei wichtigsten Symptome zu nennen, die ihr Leben am meisten beeinflussen. Die EDS wurde von Patienten mit NT1 oder NT2 am häufigsten genannt, gefolgt von Kataplexien (nur bei NT1), Schlaffragmentation und Einschlafattacken (siehe Tabelle 3-3) [67].

Tabelle 3-3: Die wichtigsten von den Patienten berichteten Symptome, die das Leben beeinflussen

Entnommen aus [67]

Symptom	NT1 (n=943)	NT2 (n=313)
<b>Exzessive Tagesschläfrigkeit</b>	75,3 %	87,5 %
<b>Einschlafattacken</b>	21,5 %	16,6 %
<b>Kataplexie</b>	43,5 %	-
<b>Schlafragmentation</b>	34,4 %	28,1 %
<b>Schlaflähmung</b>	11,3 %	8,0 %
<b>Halluzinationen (hypnagog/hypnopomp)</b>	11,7 %	16,6 %

Ein systematischer Review von Raggi et al. (2019) bestätigt die negativen Effekte der EDS auf die Lebensqualität von Narkolepsie-Patienten anhand von 32 empirischen Studien, welche die Lebensqualität (HRQoL – Health-related Quality of Life) von Betroffenen untersuchten. Die HRQoL wurde in den Studien mit Patienten-berichteten Fragebögen zum Gesundheitszustand, wie dem bekannten Short Form 36 Gesundheitsfragebogens (SF-36) oder dem EuroQoL-5D (EQ-5D) erhoben. In allen 32 Studien zeigte sich ein negativer Einfluss der Narkolepsie auf die HRQoL, wobei die EDS den größten Einfluss auf die eingeschränkte Lebensqualität ausübt [27]. Bezüglich der HRQoL zeigten die Studien in fast allen Domänen des SF-36, aber vor allem in der Vitalitäts-Domäne einen verminderten Wert [37, 68-72].

Beispielsweise zeigte sich in der Studie von Dodel et al. 2007 mit einer deutschen Kohorte von 75 Narkolepsie-Patienten, dass deren HRQoL-Werte im Vergleich zur allgemeinen deutschen Bevölkerung deutlich vermindert waren. Die exzessive Tagesschläfrigkeit beeinflusste die Lebensqualität betroffener Patienten am stärksten. Andere Aspekte der Narkolepsie, wie beispielsweise Kataplexien, übten kaum einen Einfluss auf die HRQoL aus [73].

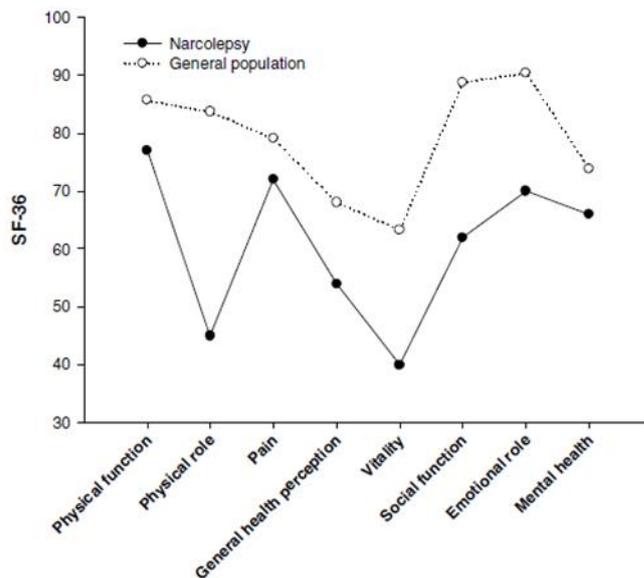


Abbildung 3-6: SF-36 Scores von Narkolepsie-Patienten im Vergleich zur allgemeinen deutschen Bevölkerung

Entnommen aus [73].

In allen Domänen des SF-36 waren die Scores deutlich geringer, vor allem in den Domänen Vitalität, körperliche Rollenfunktion und allgemeine Gesundheitswahrnehmung.

Weiterhin berichteten 48 % der Patienten über Probleme in mindestens einem der EQ-5D Items. Die am meisten betroffenen Domänen waren die Alltags-Aktivität (63,8 %), Schmerzen/Unwohlsein (61,7 %) und Angst/Depression (41,1 %). Zusätzlich waren 43 % der befragten Patienten arbeitslos und führten die Arbeitslosigkeit auf die Erkrankung zurück [73]. Die bei den Patienten häufig auftretende Arbeitslosigkeit führt oftmals zu einer Frühverrentung, da die Patienten auf Grund der Narkolepsie mit exzessiver Tagesschläfrigkeit nicht in der Lage sind, einer regulären Arbeit nachzugehen [74].

Damit zeigt sich, dass die Erkrankung auch Auswirkungen auf das Erlangen und Erhalten von Erwerbstätigkeit hat. Eine Studie von Daniels et al. 2001 mit Narkolepsie-Patienten aus Großbritannien belegte anhand von patientenberichteten Fragebögen, dass die Erkrankung zudem schulische Leistungen, die Bildung von Beziehungen, das Familienleben und die Teilnahme an gesellschaftlichen Aktivitäten negativ beeinflussen kann [36]. Nach dem Schulabschluss waren 27 % nicht in der Lage, die erworbenen Qualifikationen zu nutzen, und 36,7 % haben aufgrund von Narkolepsie ihren Arbeitsplatz verloren oder aufgegeben [36]. Eine dänische Studie konnte zeigen, dass Narkolepsie Patienten eine höhere Arbeitslosigkeit im Vergleich zu einer gematchten, gesunden Kontrollgruppe aufweisen. Weiterhin beziehen Patienten, welche einer Arbeit nachgehen, weniger Gehalt im Vergleich zu der Kontrollgruppe (siehe Abbildung 3-7) [75].

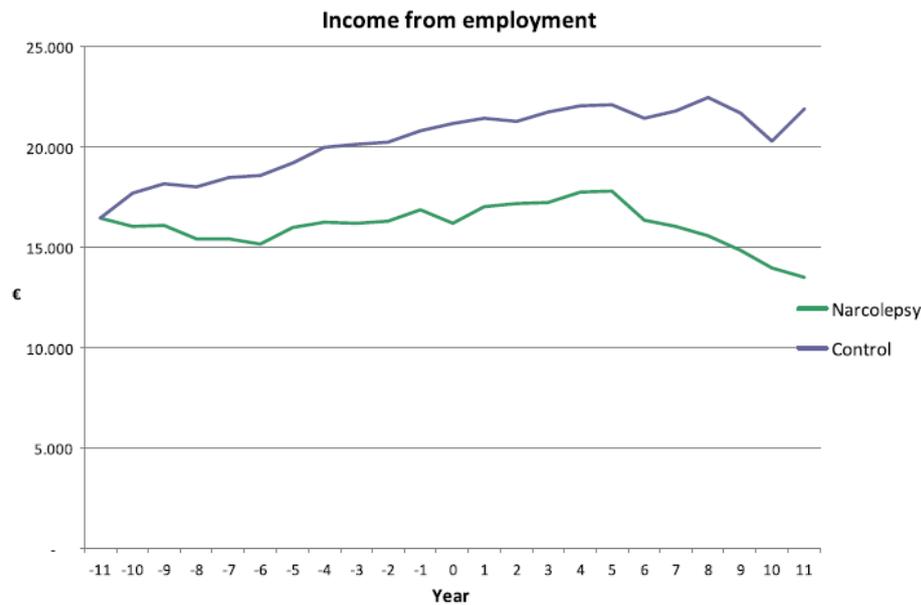


Abbildung 3-7: Einkommen von Narkolepsie Patienten im Vergleich zu einer entsprechenden Kontrollgruppe

Entnommen aus [75].

Narkolepsie stellt ebenfalls eine Belastung für das soziale Leben betroffener Patienten dar. Eine Studie konnte zeigen, dass 816 Narkolepsie Patienten signifikant seltener verheiratet sind im Vergleich zu einer gematchten Kontrollgruppe mit 3.264 Personen (46,7 % respektive 51,4 %;  $p < 0,01$ ). Die Partner von Patienten weisen höhere Krankenkassenbeiträge und niedrigere Einkommen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf [75]. Somit sind nicht nur direkt Patienten, sondern indirekt auch ihre Partner und das soziale Umfeld mit den Konsequenzen einer Narkolepsie Erkrankung konfrontiert.

Eine fünfjährige Langzeitstudie mit 185 Teilnehmern fand heraus, dass die Beeinträchtigung der HRQoL durch die Symptome der Narkolepsie sich im Laufe der Zeit nicht verbessert [71]. Diese Beobachtung ist mit der chronischen Natur der Krankheit und ihren Symptomen übereinstimmend [71].

Die Einschränkung im Alltag spiegelt sich darin wider, dass Narkolepsie-Patienten nach ärztlicher Begutachtung in Abhängigkeit von Häufigkeit, Ausprägung der Symptome und Komorbiditäten einen Behinderungsgrad von 50-80 % zugesprochen werden kann [23, 76].

### Aktuelle Therapie

Die EDS bei Narkolepsie kann aktuell ausschließlich symptomatisch mittels einer medikamentösen Therapie behandelt werden; eine kausale Behandlung der Grunderkrankung

Narkolepsie ist bislang nicht möglich. Daher ist es das Ziel einer Therapie die Symptomlast so gut wie möglich zu reduzieren oder die Symptome gänzlich zu eliminieren [1].

Dazu gibt es einige von der EMA zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der EDS bei Narkolepsie, die neben der Hauptbeschwerde Tagesschläfrigkeit auch weitere Symptome wie Kataplexie-Anfälle adressieren. Zurzeit zugelassen zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie ohne Kataplexie sind Modafinil, Pitolisant und Methylphenidat.

Die nationale S3-Leitlinie von 2009 nennt bei vorliegender Hauptsymptomatik EDS Modafinil als First-Line Therapie, Natriumoxybat als Second-Line Therapie und die Behandlung mit Methylphenidat als Third-Line Therapie. Natriumoxybat wirkt auf Kataplexien und die EDS, besitzt allerdings nur eine EMA-Zulassung zur Behandlung von NT1 [1, 77]. Pitolisant besitzt den Orphan Drug Status in Europa und den USA und ist seit 2016 auf dem deutschen Markt zur Behandlung der Narkolepsie mit und ohne Kataplexie zugelassen [78]. Pitolisant hat aktuell noch keinen Einzug in die älteren Leitlinien gefunden, da eine Aktualisierung noch nicht umgesetzt wurde.

Kallweit und Bassetti (2017) empfehlen bei Narkolepsie eine Behandlung abhängig von der individuellen Symptomlast. Zur Behandlung des Hauptsymptoms EDS werden Modafinil, Pitolisant als first-line Therapie empfohlen. Als second-line Therapie wird auf Methylphenidat verwiesen [4]. Die Therapie wird abhängig von der patientenindividuellen Symptomatik in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien der American Academy of Sleep (AASM) und der European Federation of Neurological Societies (EFNS) nahegelegt [22, 79]. Natriumoxybat wird als first-line Therapie zur Behandlung der EDS aufgeführt, besitzt jedoch in Europa nur eine Zulassung für die NT1 Population [4].

Von der FDA sind außerdem weitere Arzneimittel zur Behandlung der EDS bei Narkolepsie ohne Kataplexie zugelassen. Armodafinil, ein R-Enantiomer von Modafinil, wird von der AASM als Alternative mit verlängerter Wirkdauer empfohlen [4]. Außerdem werden Amphetamin, Methamphetamin und Dextroamphetamin zur Behandlung der EDS bei Narkolepsie als second-line-Therapie empfohlen. Als third-line-Therapie werden verschiedene trizyklische Antidepressiva (u. a. Clomipramin) eingesetzt.

### *Modafinil*

Modafinil ist das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der EDS die mit Narkolepsie einhergeht. Der exakte Wirkmechanismus von Modafinil ist noch nicht charakterisiert, jedoch ist bekannt, dass es zu einer erhöhten extrazellulären Dopamin Konzentration kommt [80, 81]. Die maximale Wirkung von Modafinil wird 2 – 4 Stunden nach Einnahme erzielt und die Halbwertszeit von Modafinil beträgt 10 – 14 Stunden [4]. In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass Dosen von je 200 mg, 300 mg oder 400 mg pro Tag eine positive Wirkung auf die EDS ausüben. Ermittelt wurde diese positive Wirkung in den Studien mit verschiedenen Messinstrumenten, wie beispielsweise dem MWT, der ESS, dem CGIC und dem MSLT [82-84]. Für Modafinil wird schon nach wenigen Einnahme-Tagen ein positiver Effekt auf die EDS beschrieben. Es konnte gezeigt werden, dass zwei Dosen über den Tag verteilt (200 mg am

Morgen, 200 mg nach dem Mittagessen) die Wirksamkeit erhöhen und dass manche Patienten 600 mg auf zwei Dosen verteilt zur Reduktion der EDS benötigen, wobei 600 mg in Europa nicht zugelassen sind. In der Studienpopulation der Modafinil Studien wiesen zwischen 70 - 90 % Kataplexien auf, sodass keine direkte Aussage über die Wirkung in der NT2 Population vorliegt [82, 85].

In der systematischen Übersichtsarbeit zu Modafinil von Golicki et al. 2010, werden verschiedene Endpunkte zur Beschreibung der Wirksamkeit und Sicherheit von Modafinil gegenüber Placebo dargestellt [108]. Zu den primären Endpunkten hinsichtlich der Vermeidung von exzessiver Tagesschläfrigkeit zählen der Multiple Sleep Latency Test (MSLT), der Maintenance of Wakefulness Test (MWT) und die validierte subjektive Epworth Sleepiness Scale (ESS). Als sekundäre Endpunkte werden Lebensqualität (SF-36), Krankheitsschwere und Leistungsfähigkeit anhand eines Reaktionstests sowie Nebenwirkungen analysiert [86]. Im Ergebnis lässt sich eine signifikante Verbesserung zugunsten von Modafinil gegenüber Placebo beim MSLT feststellen. Bezüglich des MWT wurde über alle Studien eine signifikant unterschiedliche mittlere Differenz von 2,82 min [95% KI 2,40, 324] zugunsten von Modafinil beobachtet. Der Unterschied war vergleichbar zwischen den untersuchten cross-over Studien und Parallelstudien (RCTs). In Bezug auf den ESS zeigte sich insgesamt eine signifikante Abnahme um -2,73 [95% KI -3,39, -2,04], wobei sich der Effekt in den Parallelstudien etwas stärker darstellte als in der eingeschlossenen cross-over Studie [86]. Die Studienpopulation schloss hauptsächlich NT2 Patienten ein, da zwischen 70-90 % der Probanden Kataplexien aufwiesen [82, 85]. Die Nebenwirkungen von Modafinil werden in der Gesamtschau als gering eingestuft [86].

Ein systematischer Review von Ballon und Feifel und ein Evidenz-basierter Review von Keam und Walker zeigen sehr ähnliche Ergebnisse [87, 88].

Für die Patienten ohne Kataplexie liegt allerdings nur die Studie von Black 2016 vor, bei der keine Unterschiede zwischen Modafinil und Placebo gezeigt werden konnten [89].

### *Pitolisant*

Pitolisant besitzt den Orphan Drug Status in Europa und den USA und ist seit 2016 auf dem deutschen Markt zur Behandlung der Narkolepsie mit und ohne Kataplexie zugelassen. Pitolisant wird anfangs in einer Dosis von 9 mg / Tag verabreicht. Die Dosis kann nach klinischem Ansprechen auf bis zu 36 mg / Tag erhöht werden. Aus der Phase III Studie „HARMONY I“ geht hervor, dass Pitolisant die EDS um 5,8 ( $\pm$  6,2) Punkte (vs. Placebo: -3,4 ( $\pm$ 4,2) auf der ESS reduziert [90]. Die Zulassungsstudien zeigen, dass Pitolisant zum einen die exzessive Tagesschläfrigkeit und zum anderen die Rate an Kataplexien reduziert. Der Anteil der Patienten ohne Kataplexie betrug in den Pitolisant Studien zwischen 20 – 25 %, ohne dass separate Aussagen für diese Population getroffen worden sind. Es handelt sich also bei den Pitolisant Studien eher um eine gemischte Population mit und ohne Kataplexie. Basierend auf der Studie Harmony I“ wurde in der Nutzenbewertung eine ESS-Responder-Analyse mit dem Kriterium  $ESS \leq 10$  oder der kleinste relevante Unterschied (Minimal Important Difference, MID) von 3 Punkten ( $ESS_{BL-F} \geq 3$ ) durchgeführt. Werte unterhalb der Grenze von

ESS  $\leq 10$  werden als Normalwerte angesehen und sind vom G-BA als Response-Schwelle akzeptiert [91, 92]. Für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit konnte mittels ESS aus der Studie HARMONY I ein statistisch signifikanter Vorteil von Pitolisant gegenüber Placebo abgeleitet werden. Zu Behandlungsende lag eine Abnahme der ESS um 3,0 Punkte im Vergleich zu Placebo vor [adjustierte Differenz Pitolisant vs. Placebo: -3,0 [95 %-KI -5,6 bis -0,4];  $p = 0,024$ ]. Im Vergleich zu Modafinil zeigte sich für Pitolisant anhand der ESS Skala kein Unterschied in Bezug auf die Reduktion der Tagesschläfrigkeit (adjustierte Differenz Pitolisant vs. Modafinil: 0,12 [95 %-KI -2,5 bis 2,7]). In der zweiten Studie HARMONY Ibis, die mit einer maximalen Dosierung von 20 mg durchgeführt wurde (HARMONY I: 40 mg), konnte ein Vorteil von Pitolisant gegenüber Placebo für die Tagesschläfrigkeit gezeigt werden (adjustierte Differenz Pitolisant vs. Placebo: -2,12 [95 %-KI -4,10 bis -0,14];  $p = 0,036$ ). Die Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu Modafinil mit der präspezifizierten Nichtunterlegenheitsgrenze von 2 Punkten konnte nicht bestätigt werden (adjustierte Differenz Pitolisant vs. Modafinil: 2,83 [95 %-KI 1,10 bis 4,55]) [92].

Ein vergleichbares Ergebnis zeigte sich bei der ESS – Responderanalyse anhand des Kriteriums „weniger als 10 Punkte auf der ESS nach Abschluss der Behandlung“ [92].

### *Methylphenidat*

Methylphenidat wird nach der S3-Leitlinie als third-line Therapie eingesetzt und ist zur Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit bei einer Narkolepsie Erkrankung im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zugelassen [1, 93]. In fünf Studien der Evidenzklasse 2 konnte eine Verbesserung der Schlaflatenz im MWT gemessen werden [22, 79], jedoch fällt Methylphenidat unter das Betäubungsmittelschutzgesetz und wird auf Grund seiner kardiovaskulären Nebenwirkungen als Mittel der dritten Wahl aufgeführt [1]. Methylphenidat wird in Dosen von 10 – 60 mg pro Tag verabreicht und es besitzt eine Halbwertszeit von 5 - 7 Stunden. Demnach muss eine Einnahme zweimal täglich erfolgen [1].

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Ungeachtet der verfügbaren Behandlungsoptionen und der klinischen Wirksamkeit der verfügbaren Medikamente zeigen viele Patienten trotz Behandlung im klinischen Alltag weiterhin Symptome der EDS, da die Effektstärke bezüglich der Reduktion der EDS vermutlich zu gering ausfällt [26, 67, 94-96]. Maski et al. 2017 berichten aus einer Befragung von 1.699 US-Narkolepsie-Patienten, dass 57,1 % der Betroffenen trotz pharmakologischer Behandlung

EDS- und/oder Fatigue-Symptome mindestens dreimal am Tag verspüren. Von den Patienten wurden als die häufigsten Probleme vor allem Nebenwirkungen (52 %), Auswirkungen auf den Lebensstil (41,3 %) und fehlende Wirksamkeit (23,6 %) genannt [67]. Die Auswertung aus Registerdaten des EU-Narkolepsie Registers (EU-NN) bestätigt dies anhand der Daten von behandelten und unbehandelten NT1- und NT2-Patienten. In diesem Register wurden seit 2008 klinische Daten von 1.079 Patienten ( $\geq 16$  Jahre) aus 18 EU-Ländern, inklusive Deutschland, erhoben. Davon hatten 56 % eine validierte Narkolepsie-Diagnose (NT1 n=542, NT2 n=120).

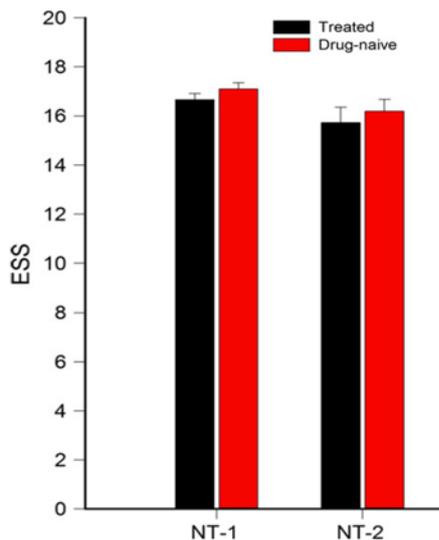


Abbildung 3-8: Die Epworth-Sleepiness Scale (ESS) für medikationsfreie und behandelte Patienten

Schwarze Balken stehen für behandelte Patienten, rote Balken für unbehandelte Patienten. Modifiziert nach [24].

Sowohl NT1- als auch NT2-Patienten wiesen trotz Behandlung kaum veränderte ESS-Scores im Vergleich zu unbehandelten Patienten auf. Die durchschnittlichen ESS-Werte betragen ca. 16 Punkte (siehe Abbildung 3-8). Tatsächlich könnten die behandelten Patienten bereits eine Senkung des ESS aufgrund der Therapie erfahren haben, sind also von höheren Ausgangswerten gestartet. Dennoch stellt sich die Situation für die Patienten mit einem ESS von ca. 16 als unbefriedigend dar.

Der medizinische Bedarf hinsichtlich der Behandlung der EDS zeigt sowohl bei NT2 als auch bei NT1 Patienten. Trotz Behandlung berichten 70 % der Patienten über tägliche EDS-Symptome (siehe Abbildung 3-9). Lediglich 31 % der Patienten berichten von täglichen Kataplexien. Auffällig ist, dass die Patienten tagsüber hauptsächlich Modafinil (62,7 %), Methylphenidat (19,4 %) und Antidepressiva (11,9 %) einnahmen. Nur 26,9 % der Patienten nahmen nachts SXB ein [95]. Dies legt nahe, dass die zu behandelnde Hauptsymptomatik die EDS und nicht die Kataplexien darstellt. Dazu ist Modafinil zur Behandlung angezeigt, da es besser auf die EDS wirkt als SXB [1].

Eine Kohortenstudie mit 100 Narkolepsie-Patienten aus Österreich (NT1 n=87, NT-2 n=13) bestätigt die hohe Relevanz der zielgerichteten Medikamente; 67 % der Patienten nahmen täglich unterstützende Medikamente ein, entweder alleine (n=29) oder in Kombination mit antikataleptischer Medikation (n=30). Modafinil wurde von 44 Patienten eingenommen, gefolgt von Methylphenidat (n=13) und Natriumoxybat mit lediglich 4 Probanden. Als antikataleptische Mittel wurde vorwiegend Clomipramin (n=22) und Venlafloxin oder Reboxetin eingesetzt (beide n=5). Der Katalexie-Schweregrad beeinflusste die Einnahme von antikataleptischen Mitteln nicht ( $p>5$ ) [97].

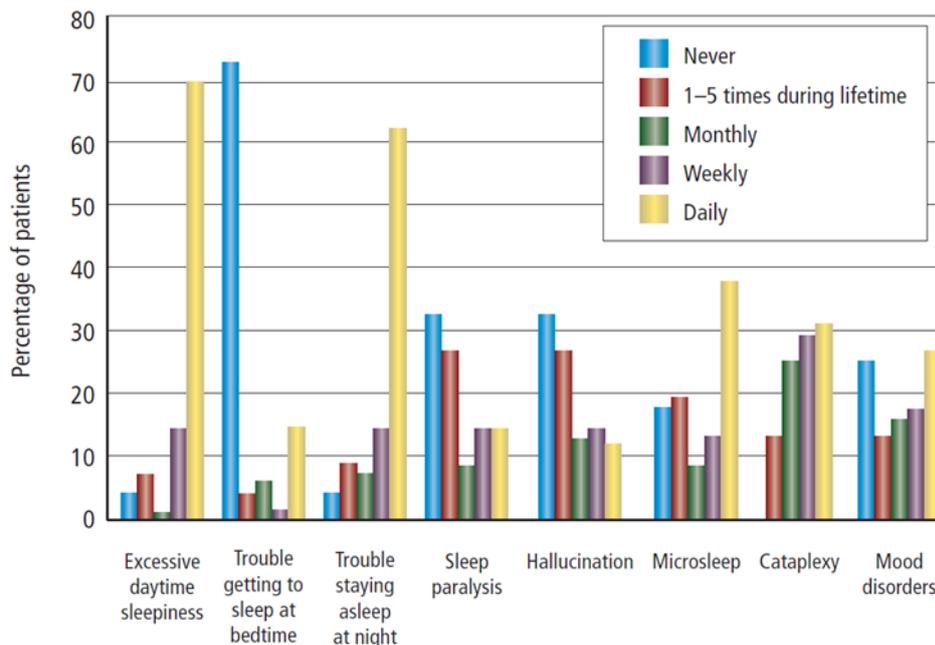


Abbildung 3-9: Die vom Patienten gemeldete Häufigkeit von Symptomen der Narkolepsie mit Kataplexie

Entnommen aus [95].

Die EDS stellt die größte Belastung für die Lebensqualität der betroffenen Patienten dar [27]. Durch die nicht-kontrollierbaren Einschlafattacken während des Tages, wie beispielsweise beim Autofahren, besteht ein hohes Risiko für betroffene Patienten, sodass hier akuter Behandlungsbedarf besteht. Aktuell existiert noch keine kausale Therapie zur Behandlung der Narkolepsie, einzig symptomatische Behandlungen finden Anwendung zur Behandlung der EDS und den weiteren Symptomen. Von der EMA zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der Narkolepsie Typ 2 (ohne Kataplexie) sind Modafinil, Pitolisant und Methylphenidat. Nach Empfehlung von Kallweit und Bassetti und in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien und der Zulassung sind Modafinil und Pitolisant als first-line-Therapie und Methylphenidat als second-line-Therapie adäquat [1, 4, 79, 98].

## Schwächen der aktuellen Therapien

Die zur NT2-Therapie zugelassenen Wirkstoffe Modafinil, Pitolisant und Methlyphenidat zeigen verschiedenste Nebenwirkungen und problematische Interaktionen mit anderen Medikamenten und begrenzte Wirksamkeit, da viele Patienten trotz Behandlung eine ausgeprägte Symptomatik der EDS verspüren [26, 67, 95, 96]. Da eine lebenslange medikamentöse Therapie in Abhängigkeit von der Störungswahrnehmung der Betroffenen in den nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen wird, besteht ein starker therapeutischer Bedarf einer sicheren und effektiven Behandlung der EDS bei Narkolepsie [4, 61, 99, 100]

### *Modafinil*

Modafinil ist zurzeit das Mittel der ersten Wahl bei der vorwiegenden Symptomatik der Tagesschläfrigkeit, die mit Narkolepsie mit und ohne Kataplexie einhergeht, da sich sowohl eine signifikante Besserung der Tagesschläfrigkeit als auch der Lebensqualität gezeigt hat [1, 9, 22, 101]. Modafinil ist zugelassen zur Behandlung der exzessiven Schläfrigkeit bei Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie. Es wird entweder als Einzeldosis oder in zwei aufgeteilten Dosen gegeben, wobei die erste Dosis morgens, und die zweite meist mittags eingenommen wird. Die Initialdosis beträgt 200 mg und kann bei unzureichender Wirkung auf 400 mg erhöht werden. Die häufigsten Nebenwirkungen stellen unter anderem Kopfschmerzen, Angstzustände, Übelkeit, ein trockener Mund und Durchfall dar. Selten werden schwere Hautausschläge inklusive Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Hypersensitivitätssyndrom DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) beobachtet, welche innerhalb von 1-5 Wochen nach Therapiebeginn auftraten. In Einzelfällen wurde auch über Hautausschläge nach einem längeren Einnahme-Zeitraum (3 Monate) berichtet. Modafinil kann ebenso die Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva beeinträchtigen, was für Frauen im gebärfähigen Alter problematisch sein kann [102].

Zudem gab es zur Anwendung von Modafinil seit der Zulassung vermehrt Sicherheitsbedenken. Im Jahr 2008 wurde ein Rote-Hand-Brief aufgrund schwerer Hautreaktionen und psychischen Symptomen, d. h. Psychosen, Manien, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Suizidgedanken und aggressives Verhalten vom Hersteller veröffentlicht [103]. Es folgte im Jahr 2011 durch die EMA eine Einschränkung des Indikationsgebietes von den ursprünglichen Indikationsgebieten der EDS bei OSA, idiopathischer Hypersomnie und Schichtarbeitersyndrom auf Erwachsene mit EDS, die mit Narkolepsie (mit und ohne Kataplexie) einhergeht. Dies wurde begründet mit Sicherheitsbedenken durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) [104]. Weiterhin bedenklich erscheint eine mögliche teratogene Wirkung von Modafinil, auf die im Jahr 2019 von den herstellenden pharmazeutischen Unternehmen in einem erneuten Rote Hand Brief hingewiesen wurde [105]

### *Pitolisant*

Pitolisant wurde 2016 auf dem deutschen Markt eingeführt und bietet eine weitere, pharmakologische Möglichkeit zur Behandlung der EDS bei Narkolepsie. Pitolisant wird als

gleichwertig gegenüber Modafinil in der Behandlung der Tagesschläfrigkeit angesehen [106, 107]. Die Behandlung der Kataplexien ist für Narkolepsie-Patienten mit NT2 jedoch ohne Relevanz. Bei Pitolisant handelt es sich um einen Antagonisten bzw. inversen Agonisten des Histamin-H3-Rezeptors. Die Wirkung beruht auf einer erhöhten Freisetzung von Histamin (ausschließlich) im Gehirn, was in einer erhöhten Wachsamkeit und Aufmerksamkeit resultiert und die exzessive Tagesschläfrigkeit reduziert [108]. In den Zulassungsstudien konnte die Überlegenheit von Pitolisant gegenüber Placebo zur Behandlung der EDS gezeigt werden, nicht jedoch gegenüber Modafinil [90, 109, 110]. Pitolisant bewirkt hauptsächlich eine subjektive Verbesserung der EDS, während mittels des objektiven Maßes MWT nur geringe Verbesserungen ermittelt werden konnten [108]. In den Studien wurde im MWT lediglich eine Verbesserung um 1,42 min bzw. 1,47 min im MWT im Vergleich zu Placebo erzielt. Der G-BA stellte in der Nutzenbewertung dementsprechend einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest [111].

Hinsichtlich der Sicherheit sind die häufigsten im Zusammenhang mit Pitolisant gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter anderem Schlaflosigkeit, Angst, Depressionen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Übelkeit. Die schwerwiegendsten unerwünschten Ereignisse waren abnormaler Gewichtsverlust und Spontanabort, welche aber mit 0,09 % sehr selten auftraten [78]. Außerdem zeigt Pitolisant vermutlich eine Interaktion mit hormonellen Kontrazeptiva. Dies erfordert bei Patientinnen in gebärfähigem Alter ab Einleitung der Therapie die Anwendung einer alternativen Verhütungsmethode ( $p < 0,05$ ) [78]. Da für Pitolisant keine verbesserten Effekte auf die EDS gegenüber Modafinil, gezeigt werden konnte, bietet es für Patienten mit NT2 gegenüber Modafinil keine Vorteile [92].

### *Methylphenidat*

Methylphenidat ist indiziert zur Behandlung zwanghafter Schlafanfälle während des Tages (bei Narkolepsie) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie [93]. Der Wirkstoff unterliegt dem Betäubungsmittelschutzgesetz, da ein Suchtpotential besteht. Es induziert die Freisetzung von Dopamin und wirkt damit ähnlich wie Amphetamine. Lange Zeit wurde es als first-line-Therapie zur Behandlung der EDS in der Narkolepsie eingesetzt und wird aktuell als Alternativtherapie herangezogen, wenn Modafinil oder Pitolisant keine Wirkung zeigen [4, 9]. Aufgrund der kardiovaskulären Nebenwirkungen wird es in der S3-Leitlinie lediglich als third-line-Therapie empfohlen [1]. Als weitere häufige Nebenwirkungen sind Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Nervosität, Konzentrationsmangel und Geräuschempfindlichkeit (bei Erwachsenen mit Narkolepsie), Kopfschmerzen, Übelkeit, Mundtrockenheit und Schwitzen (bei Erwachsenen mit Narkolepsie) zu nennen [93].

Die Evidenz zur Wirksamkeit von Methylphenidat zur Behandlung der EDS bei Narkolepsie ist begrenzt. Fünf Studien mit Evidenzgrad 2 zeigen eine Verbesserung der Schlaflatenz im MWT. In lediglich einer dieser Studien konnte eine signifikante Verbesserung der EDS über alle Methylphenidat-Dosierungen (10, 30, und 60 mg/Tag) gegenüber Baseline beobachtet werden [112]. Die Halbwertszeit von Methylphenidat ist kurz; diese beträgt 2 bis 7 Stunden, sodass eine zweimalige Applikation am Tag erfolgen muss [1].

### *Zusammenfassung*

Für die meisten Patienten mit der Diagnose Narkolepsie ohne Kataplexie stellen die EDS und die Einschlafattacken die belastendsten Symptome im Alltag dar. Registerstudien zeigen, dass selbst bei behandelten Patienten, weiterhin Symptome der Tagesschläfrigkeit als belastend wahrgenommen werden [95]. So lassen die Auswertungen des EU-NN Registers erkennen, dass der Schweregrad der ESS bei behandelten und unbehandelten Patienten nahezu gleich hoch ist [26]. Es fehlt offenbar an einer wirksamen Therapie zur Reduktion der EDS bei Patienten mit Narkolepsie.

Solriamfetol kann hier einen Teil des therapeutischen Bedarfs decken, da die klinischen Studien im Vergleich zu Placebo zeigen, dass ein Großteil der Patienten mit residualer Tagesschläfrigkeit bei einer Behandlung mit Solriamfetol Werte unterhalb des Normbereiches von 10 Punkten auf der ESS erreichen [113]. Neben der subjektiven Verbesserung der EDS konnte ebenfalls eine Verbesserung mittels MWT erzielt werden. Da sich bei einer Behandlung mit Solriamfetol gleichzeitig auch andere schlafbezogene Endpunkte und die Lebensqualität der Patienten signifikant verbessern, wird ein therapeutischer Bedarf gedeckt, der bislang durch die vorhandenen Arzneimittel nicht bedient werden kann [113].

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### **Epidemiologie der Narkolepsie**

Bei der Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) handelt es sich um eine seltene, chronische Erkrankung. Bislang gibt es keine Hinweise, dass die Lebenserwartung der Patienten mit Narkolepsie gegenüber der Allgemeinbevölkerung verkürzt ist [114]. Als Ursache der Narkolepsie wird der Verlust der Hypokretin-produzierenden Neuronen vermutet. Als Risikofaktoren werden Autoimmunerkrankungen und genetische Faktoren diskutiert [7, 51, 52, 59-61]. Darüber hinaus wurde nach der H1N1-Pandemie 2009 in mehreren europäischen Ländern ein starker Zusammenhang zwischen der pandemischen Grippeimpfung mit einem monovalenten AS03-adjuvierten H1N1-Grippeimpfstoff und der Narkolepsie berichtet [115]. Eine erhöhte Inzidenz der Narkolepsie nach der Impfkampagne wurde vor allem in skandinavischen Ländern berichtet [115].

Basierend auf der möglichen Veränderung der Inzidenzrate innerhalb der letzten Dekade wurde eine systematische Literaturrecherche nach aktuellen Daten zur Inzidenz und Prävalenz in Deutschland und Europa durchgeführt. Die Suche wurde auf die Jahre 2000-2019 begrenzt, um aktuelle Daten zu berichten. Da laut Anwendungsgebiet von Sunosi® erwachsene Patienten die Zielpopulation darstellt, wurde die Auswahl, wenn die Daten differenziert angegeben wurden, auf diese Population begrenzt. Zur umfassenden Recherche wurden zusätzlich die Websites des G-BA, der EMA, des NICE und der WHO nach relevanten Informationen durchsucht (Beschreibung siehe Kapitel 3.2.6).

#### *Analyse der aktuellen Versorgungsanteile*

### **Inzidenz**

Mithilfe der bibliographischen Recherche wurden Daten zur Inzidenz der Narkolepsie in Deutschland und aus verschiedenen europäischen Ländern identifiziert (Übersicht siehe Tabelle 3-4). Die Erhebung der Daten innerhalb der Studien erfolgte meist für die Gesamtpopulation der Patienten mit Narkolepsie. Eine Aufteilung in die Teilpopulationen NT1 und NT2 wurde nicht durchgehend berichtet. Deswegen wird die Inzidenz für Deutschland für die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten dargestellt. Basierend auf der ermittelten Inzidenz wird nachfolgend die Prävalenz für Deutschland geschätzt. Die Population der NT2 (NT1) Patienten wird anschließend aus der Prävalenz als Anteil abgeleitet. Die deutschen Daten werden zusätzlich mit der Prävalenz anderer europäischer Länder verglichen, um eine Einordnung der Prävalenz im europäischen Kontext vorzunehmen.

Um ergänzende Informationen zur Inzidenz und der Alters-/Geschlechterverteilung der Erkrankung in Deutschland zu erhalten, erfolgte eine Analyse der Krankenhausstatistik mit dem ICD-Code G47.4 (Narkolepsie) auf der Website [gbe-bund.de](http://gbe-bund.de).

Tabelle 3-4: Inzidenzrate der Narkolepsie in Deutschland und weiteren europäischen Ländern

Land/Region	Autor (Quelle)	Jahr der Studie	Inzidenzrate (pro 100.000 Personenjahre) [95% KI]		
			Narkolepsie	NT1	NT2
<b>Deutschland</b>	Oberle et al. 2015	2007	0,60 [0,54-0,66] <sup>a</sup>		
		2008	0,54 [0,49-0,60] <sup>a</sup>		
		2009	0,56 [0,50-0,61] <sup>a</sup>		
		2010	0,65 [0,59-0,72] <sup>a</sup>		
		2011	0,65 [0,59-0,71] <sup>a</sup>		
<b>Slowakei</b>	Feketeova et al. 2019	2017	0,57 [0,4-0,74] <sup>c</sup>	0,49 [0,31-0,67] <sup>c</sup>	0,1 [0,05-0,16] <sup>c</sup>
<b>Finnland</b>	Partinen et al. 2014	2010	0,87 <sup>b</sup>		
<b>Europa</b>	Dodd et al. 2018	2003-2013	UK	1,09 [0,99-1,19]	
			Dänemark	1,50 [1,33-1,69]	
			Niederlande	0,49 [0,29-0,76]	
			Spanien (Val.)	0,22 [0,17-0,28]	
			Spanien (Kat.)	0,69 [0,50-0,78]	
			Schweden	1,52 [1,43-1,59]	
	Wijnans et al. 2013	2009-2011	Total 1,06 [1,01-1,11] <sup>d</sup>		
<sup>a</sup> ≥18 Jahre, adjustierte IR; <sup>b</sup> pro 1 Mio. Einwohner pro Jahr, <sup>c</sup> > 20 Jahre; <sup>d</sup> 20-59 Jahre Personenjahre = Die Summe der individuellen Jahre, die alle an einer Studie teilnehmenden Personen insgesamt unter Beobachtung standen					

### Deutschland

Die systematische Recherche identifizierte Daten zur Inzidenz aus Deutschland nur aus einer retrospektiven epidemiologischen Studie, die nach der H1N1-Impfung durchgeführt worden ist, um den Einfluss der Impfung auf die Inzidenz der Narkolepsie in Deutschland zu überprüfen. Für Deutschland lagen bis dato nur wenige Daten über die Inzidenzraten der Narkolepsie vor. Aufgrund der vermuteten Assoziation der H1N1-Impfung mit einer erhöhten Inzidenz wurde von Oberle et al. (2015) über den Zeitraum der Impfung, d.h., von 2007 – 2011, der Einfluss der H1N1 Impfung auf die Inzidenz der Narkolepsie in Deutschland untersucht [60]. Das Paul-Ehrlich-Institut führte diese retrospektive Studie in Kollaboration mit der DGSM durch und lud 342 DGSM-akkreditierte Schlafzentren ein, grundlegende Daten bezüglich der Erstdiagnosen von Narkolepsie (ICD 10 Code G47.4) innerhalb des Beobachtungszeitraums zu berichten. 233 Schlafzentren (68 % aller DGSM-akkreditierten Schlafzentren) gaben Auskünfte zur Erst-Diagnose der Narkolepsie mit ICD-10 G47.4. Da folglich eine Vollerhebung nicht möglich war, wurden die Daten adjustiert, um die Inzidenzrate für Deutschland abbilden zu können. Die

Inzidenzrate wurde basierend auf den Fallzahlen (Erst-Diagnose) und der jeweils aktuellen Bevölkerungszahl (nach <https://www.destatis.de>) berechnet und zur Anpassung auf eine Unterschätzung mittels einer Capture-Recapture Analyse adjustiert. Die Auswertung der Daten erfolgte nach Alter der Patienten (0-17 Jahre und  $\geq 18$  Jahre), nach den Jahren 2007-2011 und den definierten Zeiträumen Prä-Pandemie (01/2007-03/2009), Pandemie vor Impfung (04/2009-10/2009), Pandemie während Impfung (11/2009-06/2010) und Post-Pandemie (07/2010-12/2011) [60].

Die adjustierte Inzidenzrate der Diagnose Narkolepsie bei Erwachsenen stieg leicht mit 0,55 / 100.000 Einwohner während der Prä-pandemischen Phasen auf 0,66 / 100.000 Post-Pandemie. Die Auswertung nach Jahren zeigte einen kontinuierlichen, leichten Anstieg von 0,60 / 100.000 [95 % KI 0,54–0,66] im Jahr 2007 auf 0,65 / 100.000 [95 % KI 0,59–0,71] im Jahr 2011. Bei Kindern und Jugendlichen von 0 – 17 Jahre stieg die Inzidenzrate um das dreifache von 0,14 / 100.000 [95 % KI 0,09–0,22] auf 0,51 / 100.000 [95 % KI 0,40–0,65] in der Post-Pandemischen Phase an [60]. Es wird geschätzt, dass etwa 4 – 8 % der Bevölkerung mit Pandemrix® geimpft wurde [115]. Aufgrund der geringen Impftrate lässt sich für Deutschland nur ein geringer Einfluss auf die Inzidenz der Narkolepsie ableiten. Die Analyse des Inzidenz-Dichte-Verhältnisses ergab dennoch, dass bei Kindern und Jugendlichen die Inzidenzrate im Frühjahr 2009 deutlich zu steigen begann ( $p = 0,0138$ ); danach blieb der Trend im verbleibenden Beobachtungszeitraum stabil. Bei den Erwachsenen gab es innerhalb des Beobachtungszeitraums keine signifikanten Veränderungen der Inzidenzrate. Die adjustierte Inzidenzrate der Erwachsenen von 2011 mit 0,65 / 100.000 [95 % KI 0,59–0,71] stellt die aktuellsten Daten da und wird im Folgenden für die Nutzenbewertung herangezogen [60].

### *Krankenhausstatistik*

Die aktuelle Krankenhausstatistik wird aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes ([www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)) entnommen [116]. Die Statistik bezieht sich auf Meldungen an das statistische Bundesamt zur Diagnosestatistik, die alle im Laufe des Berichtsjahres entlassenen vollstationären Patienten enthält. Die Krankenhausfallstatistik erfasst Hauptdiagnosen aus dem Krankenhaus von Patienten mit privater und gesetzlicher Krankenversicherung. Auf der Website des GBE wurden die Krankenhausdaten ab 2000 unterteilt nach Diagnosecode (G47.4 Narkolepsie und Kataplexie), Jahr, Alter und Geschlecht abgerufen, um einen Überblick über die Entwicklung über die Zeit und die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten zu erhalten. Eine Unterteilung in Patienten mit NT1 oder NT2 kann anhand des Diagnose-Codes G47.4 nicht vorgenommen werden, da unter diesem Code alle Patienten mit Narkolepsie erfasst sind.

Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) werden vor allem zum Zeitpunkt der Diagnose und zum Teil zur Therapieeinstellung ins Krankenhaus aufgenommen. Dies kann zu einer Überschätzung der Patientenzahl führen, da auch mehrfache Aufenthalte eines Patienten möglich sind. Dennoch werden Narkolepsie-Patienten nicht im Rahmen der Therapie regelhaft im Krankenhaus behandelt. Daher gibt die Auswertung der Diagnosedaten der Krankenhäuser einen Überblick über die Entwicklung der Patientenzahlen und die Verteilung auf das Geschlecht und das Alter der Patienten.

Die Auswertung der Daten von 2000-2017 zeigt, dass sich die Zahl der erfassten Fälle kontinuierlich von 618 Fällen im Jahr 2000 auf 1.103 Fälle im Jahr 2017 erhöhte. Die Verteilung auf die Geschlechter ist im Jahr 2017 mit 567 männlichen Patienten und 536 weiblichen Patienten weitgehend ausgeglichen (siehe Abbildung 3-10) [116].

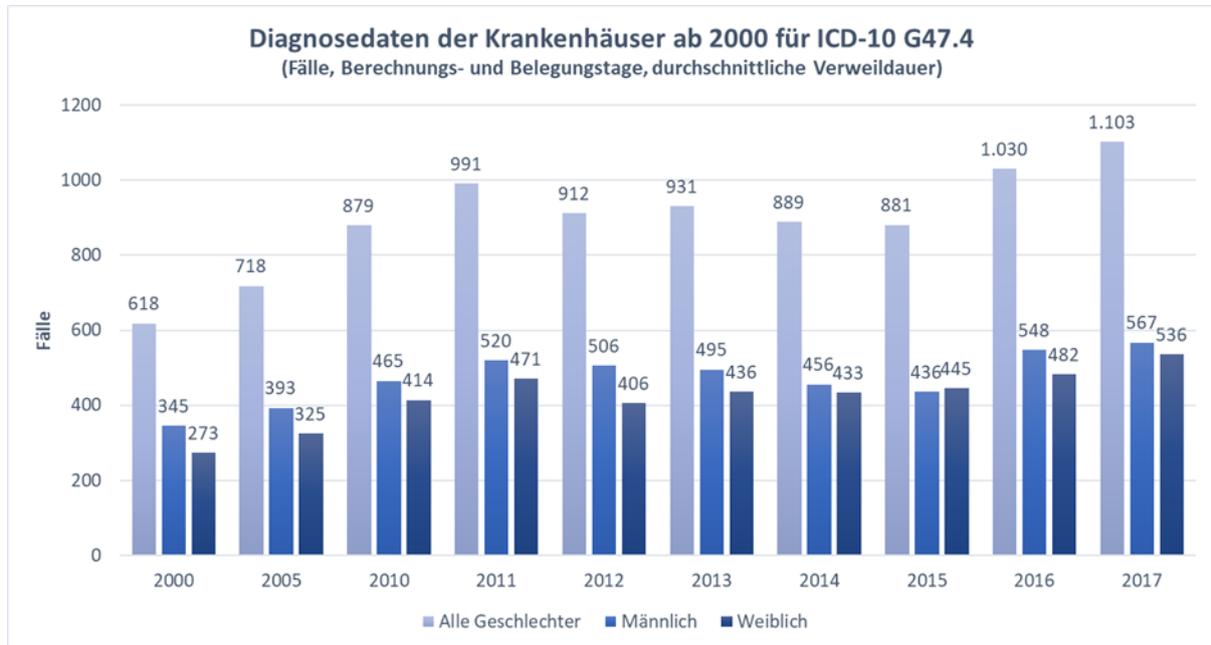


Abbildung 3-10: Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 zum ICD-10 G47.4 (Narkolepsie und Kataplexie) nach Jahr und Geschlecht

(Quelle: [www.g-be.bund.de](http://www.g-be.bund.de)).

Insgesamt lässt sich in diesem Zeitraum anhand der dokumentierten Krankenhausfälle ein Trend zu einer höheren Inzidenz erkennen, der sich auch zwischen 2010 und 2017 fortsetzt. Da jedoch unklar ist, ob die Anzahl der Krankenhausfälle unmittelbar mit der Entwicklung der Inzidenz korreliert, können diese Daten nur zu Illustration herangezogen werden.

Die Auswertung der Fälle nach Alter zeigt, dass die meisten Patienten im Jahr 2017 zwischen 15-29 Jahre alt sind (siehe Abbildung 3-11). Dieser Altersbereich steht in Übereinstimmung mit dem typischen Symptombeginn und der nachfolgenden Diagnosestellung der Erkrankung im Alter zwischen 20-29 Jahren [116].

Es zeigt sich anhand der Krankenhausdaten, dass die Erkrankung bereits in einem frühen Alter auftritt. Da die Diagnose häufig mit einem stationären Aufenthalt im Schlaflabor verbunden ist, zeigt sich eine höhere Anzahl Krankenhausaufenthalte in den jüngeren Jahrgängen. Dies lässt vermuten, dass die Anzahl der Krankenhausaufenthalte mit der Inzidenz der Erkrankung assoziiert ist.

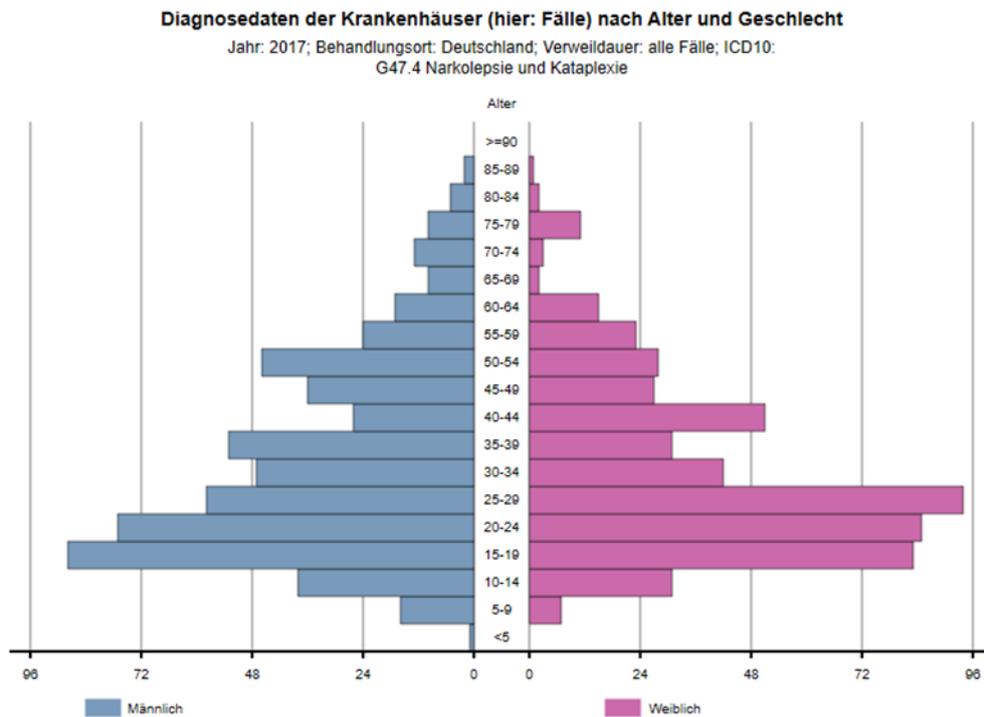


Abbildung 3-11: Altersstruktur der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) im Jahr 2017.

Auswertung der Diagnosedaten der Krankenhäuser zu ICD-10 G47.4 (Quelle: [www.g-be.bund.de](http://www.g-be.bund.de))

### Europa

Für einige europäische Länder konnten mittels der Literaturrecherche Daten zur Inzidenz identifiziert werden. Es liegen Health Claims Daten aus UK, den Niederlanden, Dänemark, Spanien und Schweden von 2003-2013 aus einer Studie von Dodd et al. 2018 [117]. Wijnans et al. 2013 berichten ebenso zur Inzidenzrate für die europäischen Länder Dänemark, Schweden, Finnland, Italien, Niederlande und UK, basierend auf Kohorten-Daten im Zeitraum von 2000-2010 [118]. Partinen et al. 2014 berichten Daten von Finnland aus dem Zeitraum 2012-2014 und Feketeova et al. 2019 berichten aktuelle Daten aus der Slowakei von 2000-2017 [119, 120] (siehe Tabelle 3-4).

Dodd et al. 2018 untersuchten in ihrer Studie die Inzidenzraten der Narkolepsie in Taiwan, Kanada und verschiedenen europäischen Ländern vor, während und nach der H1N1-Pandemie hinsichtlich eines erhöhten Auftretens der Narkolepsie nach der Impfung. Die Analyse basierte auf elektronischen Gesundheitsdaten von Allgemeinärzten oder Claims/Recorded linkage Datenbanken, erhoben im Zeitraum 2003-2013. Die Inzidenzraten wurden nach Altersgruppe (5-19, 20-59, 60+) und Zeitraum (Prä-Pandemie, während der Pandemie, Impfbeginn bis 12/2013) berechnet und die Inzidenzraten der Zeiträume während der Pandemie und nach Beginn der Impfung im Vergleich zum Zeitraum vor der H1N1-Pandemie berechnet. Die Analyse zeigte interessanter Weise nur für Erwachsene aus Taiwan und Schweden eine erhöhte

Incidence Risk Ratio der Narkolepsie nach der Impfkampagne [117]. Dies kann unter anderem mit der Impfrate in den Ländern zusammenhängen.

Um die Inzidenzrate der europäischen Länder zu betrachten, wurde die gepoolte Inzidenz für die Gesamtpopulation und die Population der Gruppe der 20-59-Jährigen anhand der angegebenen Fälle und der Personenjahre berechnet. Es wurden insgesamt 2.572 neue Fälle erfasst. Davon waren 1.536 Fälle in Schweden aufgetreten. Schweden wurde nicht in die Analyse eingeschlossen, da die Inzidenzrate stark durch die dortige Impfkampagne beeinflusst wurde. Die gepoolte Inzidenz für Dänemark, UK, Spanien und den Niederlanden liegt bei Betrachtung der Fälle der 20-59-Jährigen bei 1,11 Fällen pro 100.000 PJ.

Die gepoolte Inzidenzrate liegt mit 1,11 Fällen pro 100.000 PJ auf dem gleichen Niveau, wie die Inzidenzrate, die von Wijnans et al. (2013) berichtet wurde. In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurde die Inzidenzrate der Narkolepsie über einen Zeitraum von 2000 – 2010 für die europäischen Länder Dänemark, Schweden, Finnland, Italien, Niederlande und UK analysiert [118]. Es wurde eine gesamte, gepoolte Inzidenzrate von 0,93 (95 % KI: 0,9 – 0,96) / 100.000 PJ berechnet. Für die relevante Gruppe der 20-59-Jährigen liegt die gepoolte Inzidenzrate bei 1,06 pro 100.000 PJ [95 % KI 1,01-1,11]. Der größte Peak der Inzidenz kommt ebenfalls in einem Alter von 15 – 30 Jahren vor. Insgesamt wiesen Frauen eine leicht erhöhte Inzidenzrate im Vergleich zu Männern auf (0,97 PJ (95 % KI: 0,92 – 1,02) vs. 0,85 PJ (95 % KI: 0,80 – 0,90) / 100.000) [118].

Die slowakische Studie von Feketeova et al. 2019 untersuchte die Inzidenz und Prävalenz der Narkolepsie zwischen 2000-2017. Die Erhebung erfolgte basierend auf den Diagnosedaten der Krankenhäuser, welche die einzigen Zentren zur Diagnostik der Narkolepsie in der Slowakei darstellen. Die Narkolepsie-Diagnose musste nach Kriterien des ICSD-3 erfolgen; es wurde unterschieden zwischen NT1 und NT2 [120]. Da nicht angenommen werden kann, dass alle Patienten mit Narkolepsie-Symptomen unmittelbar ins Krankenhaus gehen, stellen die Daten dieser Studie vermutlich eine starke Unterschätzung dar. Die Ergebnisse der Analyse zeigten eine mittlere Inzidenzrate (2000-2017) von 0,57 [95 % KI 0,4-0,74] Fällen pro 1 Mio. Einwohnern. Die Inzidenzrate liegt damit deutlich niedriger als die berichteten Daten aus anderen europäischen Ländern [117, 118]. Da die Bestimmung der Inzidenzrate nicht pro 100.000 PJ erfolgte, sondern pro 1 Mio Einwohner pro Jahr, sind die Daten aus der Slowakei zudem nicht unmittelbar vergleichbar mit den Ergebnissen der Studien aus Europa [120]. Aufgrund der anzunehmenden Unsicherheit ist die Studie nicht geeignet, um eine fundierte Aussage zur Inzidenz zu treffen.

## USA

Scheer et al. (2019) haben Health Claims Daten von 2008 – 2010 von 18 Millionen Menschen (Daten einer privaten Krankenversicherung) zur Inzidenz der Narkolepsie in den USA analysiert [121]. Mit dem Kriterium des MSLT Test bis zu 180 Tage vor der Narkolepsie-Diagnose wurde eine IR von 4,87 / 100.000 PJ ermittelt. Frauen wiesen eine generell höhere Inzidenzrate als Männer auf (Frauen 5,85 vs. 3,80 / 100.000 PJ). Die höchste Rate zeigte sich in der Altersgruppe zwischen 21 – 30 Jahren. Die IR dieser Analyse liegt damit deutlich höher

als die berichteten Daten aus Europa [117, 118]. In dieser Analyse wurden nur Daten der Patienten ausgewertet, welche kontinuierlich Daten über den Analysezeitraum von 2008-2010 lieferten [122]. Daher besteht eine große Unsicherheit hinsichtlich der Ergebnisse.

### *Zusammenfassung*

Ausgehend von der adjustierten Inzidenzrate aus Oberle et al. kann die Inzidenzrate der Narkolepsie in Deutschland mit 0,65 Fällen pro 100.000 PJ [95% KI 0.59-0.71] angenommen werden [60]. Dies entspricht bei Übertragung auf Deutschland und einem aktuellen Bevölkerungsstand von 83.042.200 Einwohnern mit 69.444.904 Einwohner  $\geq$  18 Jahre alt [122, 123] einer Anzahl von 451 Neuerkrankungen pro Jahr. Mit den angegebenen KIs der IR ist eine Spanne von 410-493 Neuerkrankungen zu erwarten.

### **Prävalenz**

Ausgehend von der Inzidenzrate kann die Prävalenz berechnet werden:

$$\text{Prävalenz} = \text{Inzidenzrate} * \text{mittlere Erkrankungsdauer}$$

Die mittlere Erkrankungsdauer wurde mit 45 Jahren angenommen. Diese Zahl basiert auf der Annahme, dass eine Diagnose in Deutschland im Mittel mit 36 Jahren gestellt wird und einer Gleichverteilung der Geschlechter vorliegt [31, 60, 116]. Basierend auf den Angaben des statistischen Bundesamtes über die Lebenserwartung von 36-jährigen Frauen mit 48 Jahren und 36-jährigen Männern mit 43 Jahren wurde der Mittelwert von 45 Jahren durchschnittlicher Lebenserwartung gebildet [124].

- Prävalenz = 0,65 pro 100.000 PJ x 45 Jahre = 29,3 pro 100.000 Einwohnern
- Prävalenz (untere Grenze) = 0,59 pro 100.000 PJ x 45 Jahre = 26,6 pro 100.000 Einwohnern
- Prävalenz (obere Grenze) = 0,71 pro 100.000 PJ x 45 Jahre = 32,0 pro 100.000 Einwohnern

Sunosi® ist zur Behandlung von erwachsenen Narkolepsie Patienten zugelassen, sodass ausgehend von einem aktuellen Bevölkerungsstand von 83.042.200 Einwohnern, 69.444.904 Einwohner  $\geq$  18 Jahre alt sind [123, 125]. Die berechnete Prävalenz entspricht, ausgehend von dem aktuellen Bevölkerungsstand der  $\geq$  18-Jährigen in Deutschland einer Anzahl von 20.347 erwachsenen Narkolepsie-Patienten in Deutschland. Die Prävalenzspanne ergibt eine Anzahl von 18.472-22.222 Patienten.

Die systematische Literaturrecherche zeigte Daten zur Prävalenz der Narkolepsie aus verschiedenen amtlichen Quellen und epidemiologischen Studien aus Europa und Nordamerika

(Übersicht siehe Tabelle 3-5). Diese Daten werden im Folgenden mit der ermittelten Prävalenz für Deutschland verglichen, um eine Einordnung der aktuellen Ergebnisse vorzunehmen.

### *Amtliche Quellen*

Der G-BA hat im Beschluss zu Pitolisant eine Spanne von 15.000-30.000 Narkolepsie-Patienten angegeben [111]. Pitolisant ist zur Behandlung von erwachsenen Narkolepsie-Patienten zugelassen [78]. Die vom G-BA angegebene Spanne entspricht einer Prävalenz von 22-43 Fällen pro 100.000.

Das NICE gibt eine Anzahl von 30.000 Betroffenen Patienten für Großbritannien an [126].

Die EMA bewilligte 2015 den Orphan Drug Status von Mazindol zur Behandlung der Narkolepsie und gab eine Prävalenz weniger als 40 Patienten pro 100.000 an [127]. Im EPAR zu Pitolisant im Jahr 2016 gibt die EMA eine Prävalenz von 25 – 50 / 100.000 Einwohnern an [128].

Die European Federation of Neurological Societies (EFNS) gibt eine Prävalenz von 25-40 pro 100.000 Kaukasiern an [98].

Orpha.net schätzt für die Narkolepsie mit Kataplexie eine Prävalenz von 10 bis 50 Patienten pro 100.000. Für die Narkolepsie ohne Kataplexie ist keine Prävalenz verfügbar [129, 130].

Die S1-Leitlinie der DGN geht basierend auf älteren Daten (Hublin et al. 1994b, Ohayon et al. 1996, Longstreth et al. 2007) von einer Prävalenz von 26-50/100.000 Einwohnern aus [9]. Die S3-Leitlinie gibt eine Prävalenzspanne von 26 – 36 / 100.000 für die USA und Westeuropa für Narkolepsie mit Kataplexie an [1]. Diese Angaben basieren auf älteren Studien von Hublin et al. 1994a und Silber et al. 2002 [131, 132]. Mittels der Recherche wurden aktuellere Daten zur Prävalenz in Europa - unter anderem von Ohayon et al. 2002 – identifiziert.

### *Europa*

Ohayon et al. (2002) führten mittels dem Sleep-EVAL Expert System Telefon-Umfragen zur Bestimmung der Prävalenz der Narkolepsie in 5 europäischen Ländern durch. Neben Deutschland wurden Einwohner aus Großbritannien, Portugal, Spanien und Italien als repräsentativ für Europa befragt. Die Gesamt-Prävalenz aller Länder wurde in dieser Studie auf 47 / 100.000 Einwohner ermittelt [133].

Heier et al. 2009 untersuchten im Jahr 2006 die Prävalenz in Norwegen basierend auf dem Narkolepsie-spezifischen Fragebogen, der Ullanlinna Narcolepsy Skala in 14.548 zufällig ausgewählten Norwegern im Alter zwischen 20 bis 60 Jahren. Bei Verdacht auf Narkolepsie folgte eine Verifizierung mit einem Telefon-Interview, einem PSG und einer HLA-Typisierung. Die Antwortrate auf den Fragebogen betrug 61,8% (8.992 Personen). Von letztendlich 15 Personen mit Verdacht auf Narkolepsie wurde die Diagnose NT1 für 2 Personen

mittels des PSG und der HLA-Typisierung bestätigt. Basierend auf diesem Ergebnis wurde für die NT1 eine Prävalenz von 22 Fällen pro 100.000 Einwohnern [95% KI 6-80] geschätzt. Daten zur Narkolepsie ohne Kataplexie liegen nicht vor [134].

Die epidemiologischen Studien von Feketeova et al. 2019 und Tio et al. 2017 berichten deutlich niedrigere Prävalenzen als Ohayon et al. 2002 mit 10,47 [8,26- 14] pro 1 Mio. Einwohnern pro Jahr für die Slowakei bzw. 4,4 pro 100.000 Einwohner für Spanien (Katalonien) [120, 135]. Die Auswahl der Daten, als auch die Kriterien für die Diagnose könnten die deutlichen Unterschiede erklären und zu einer Unterschätzung führen.

Die Studie von Feketeova et al. 2019 berichtet Daten alleinig aus Krankenhausfällen, was zu einer starken Unterschätzung führen könnte. Zudem wurde nicht die Punktprävalenz, sondern die Periodenprävalenz angegeben und ist mit den anderen Daten aus Europa nicht vergleichbar. [120].

Tio et al. 2017 untersuchte die Prävalenz der Narkolepsie in Katalonien, Spanien basierend auf einer Analyse der Diagnosedaten der katalonischen Schlafzentren und Daten der Krankenversicherungen bis zum Jahr 2014. Es wurden insgesamt 373 Patienten anhand der Diagnosedaten der Schlafzentren identifiziert, von denen 325 eine validierte Narkolepsie-Diagnose (nach Kriterien der Brighton Collaboration) aufwiesen. Die Prävalenz beträgt demnach 4,4 pro 100.000 Einwohner. Davon wurden 84,6 % der Patienten als NT1 diagnostiziert. Unter Einschluss der Informationen der Krankenversicherung beträgt die Prävalenz 5,2 pro 100.000 Einwohnern [135]. Durch die Anwendung der Kriterien der Brighton Collaboration wurde eine Verifizierung der Diagnose durchgeführt und Patienten, die zwar EDS Symptome aufwiesen, aber nicht eindeutig diagnostiziert wurden, ausgeschlossen. Dies könnte zu einer starken Unterschätzung beitragen, da viele Patienten mit einem deutlichen zeitlichen Verzug diagnostiziert werden und daher auch den geringen Anteil der NT2 Patienten erklären [5].

## USA

Longstreth et al. (2009) rekrutierten zwischen dem 1. Juli 2001 bis zum 30. Juni 2005 über verschiedene Methoden 425 Patienten mit Narkolepsie aus King Count in Washington. Sie fanden für King Count eine Narkolepsie Prävalenz von 30,6 / 100.000 und eine Prävalenz für Narkolepsie mit Kataplexie von 21,8 / 100.000 [136]. Damit entspricht der Anteil der Patienten mit NT1 70 %.

Scheer et al. (2019) analysierten US Health Care Claims Daten aus dem Zeitraum von 2008 - 2010 [121]. Es lagen die Daten einer privaten Krankenversicherung von 8.444.517 Personen unter 66 Jahren vor, von denen 6.703 eine Narkolepsie Diagnose aufwiesen. Die Prävalenz für diese Population lag damit bei 79,4 / 100.000. Für NT2 wurde eine Prävalenz von 65,4 / 100.000 Einwohnern und für NT1 eine Prävalenz von 14 / 100.000 Einwohnern. Die höchste Narkolepsie Prävalenz wurde in der Altersgruppe 21-30 Jahre festgestellt [121]. Die

Ergebnisse dieser Studie unterscheiden sich erheblich von den weiteren vorliegenden Daten. Die Tatsache, dass nur die Daten von Patienten ausgewertet wurden, die während der Studie kontinuierlich Daten an die private Krankenversicherung lieferten, könnte die Diskrepanz erklären. Aufgrund der Unsicherheiten werden diese Daten nicht als vergleichende Quelle herangezogen.

Tabelle 3-5: Daten zur Prävalenz der Narkolepsie und der Teilpopulationen in Deutschland, Europa und den USA

Land/Region	Autor (Quelle)	Jahr	Prävalenz pro 100.000 Einwohner [95% KI		
			Gesamt	NT1	NT2
<b>Deutschland</b>	G-BA	2017	22-43		
<b>Europa</b>	EMA (EPAR Pitolisant)	2017	25-50		
	EMA (EPAR Mazindol)	2015	40		
	EFNS (Billiard et al. 2011)	2011	25-40 (Kaukasier)		
	Orpha.net	2019		25	
	Ohayon 2002	2001-2005	47		
<b>UK</b>	NICE	2019	30.000 People in UK		
<b>Slowakei</b>	Feketeova 2019	2017	10,47 [8,26-14] <sup>a</sup>	9,01 [6,62-11,51] <sup>a</sup>	1,84 [0,9-2,32] <sup>a</sup>
<b>Spanien (Katalonien)</b>	Tio et al. 2017		4,4 (5,2 mit KV-Daten)	3,7	0,7
<b>Norwegen</b>	Heier et al. 2009			22 [6-80]	
<b>USA</b>	Longstreth et al. 2002		30,6	21,8	
	Scheer et al. 2019	2017	79,4 [77,5, 81,3]	14,0 [13,2, 14,8]	65,4 [63,7, 67,14]
<sup>a</sup> pro 1 Mio. Einwohnern pro Jahr					

### Zusammenfassung

In der Gesamtschau der verfügbaren Informationen zur Epidemiologie zeigt sich, dass es international starke Unterschiede in der Inzidenz und der Prävalenz gibt. Die vorliegenden Daten zur Prävalenz aus den europäischen Ländern liegen in einer weiten Spanne von 4,4-50 pro 100.000 Einwohnern. Die Inzidenzrate für Deutschland basiert auf der Studie von Oberle et al. 2015 und wird mit den KIs als Unsicherheit angegeben, um mögliche regionale Differenzen abzubilden.

Bestimmung der Prävalenz der NT2 in Deutschland

Anhand der Daten des europäischen Registers EU-INN aus 2016 wird ein Anteil von 76 % mit NT1 und 24 % mit NT2 geschätzt [26]. Ein Anteil von 10 % bis zu 40 % für die NT2 wird in älteren Publikationen beschrieben [131, 132]. Die Veränderung der diagnostischen Kriterien mit der Aktualisierung des ICSD-3 (Einschluss des Hypokretin-Spiegels im Liquor für NT1) könnte die Umverteilung der Anteile erklären [3].

Ausgehend von 20.347 Patienten (Spanne 18.472-22.222 Patienten) und der Verteilung NT1: 76 %, NT2 24 % kann geschätzt von 4.883 (Spanne 4.433 – 5.333) Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie und von 15.464 (Spanne 14.039 -16.889) Narkolepsie Patienten mit Kataplexie ausgegangen werden (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Herleitung der Prävalenz

Herleitung der Prävalenz	Anzahl Patienten
<b>Narkolepsie Patienten ≥ 18 Jahre</b>	20.347 (Spanne 18.472-22.222)
<b>Davon 24 % Narkolepsie ohne Kataplexie</b>	4.883
<b>76 % Narkolepsie mit Kataplexie</b>	15.464

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Es wird angenommen, dass sich die Inzidenzrate innerhalb der nächsten 5 Jahre nicht verändert. Exogene Faktoren, wie beispielsweise die Impfkampagne 2009 – 2011 könnten Einfluss auf eine zunehmende Inzidenz und Prävalenz haben, jedoch können solche Ereignisse nicht vorhergesagt werden. Dementsprechend werden diese Faktoren nicht in der Prognose abgebildet.

Es wird für jedes Jahr ein vorausberechneter Bevölkerungsstand (nach Modell BEV-VARIANTE-001) angenommen. Dieses Modell geht von einer moderaten Steigerung der Geburtenrate und der Lebenserwartung sowie einem geringen Wanderungssaldo aus [137]. Anteilig wird der Prozentsatz der Bevölkerung < 18 Jahre abgezogen, wie er aus aktuellen Daten des Jahres 2018 hervorgeht [123].

Tabelle 3-7: 5-Jahresprävalenz der Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie

Erwachsene	2020	2021	2022	2023	2024
<b>angenommener Bevölkerungsstand zum Ende des Jahres<sup>1</sup></b>	83.365.000	83.494.000	83.591.000	83.654.000	83.681.000
<b>Bevölkerung <math>\geq</math> 18 Jahre<sup>2</sup></b>	69.709.813	69.817.683	69.898.794	69.951.475	69.974.052
<b>Inzidenzrate</b>	0,65 / 100.000 453 Patienten	0,65 / 100.000 454 Patienten	0,65 / 100.000 454 Patienten	0,65 / 100.000 455 Patienten	0,65 / 100.000 455 Patienten
<b>Prävalenzspanne</b>	26,6 – 32 / 100.000	26,6 – 32 / 100.000	26,6 – 32 / 100.000	26,6 – 32 / 100.000	26,6 – 32 / 100.000
<b>Prävalenz Narkolepsie</b>	18.543 – 22.307	18.571 – 22.342	18.593 – 22.368	18.607 – 22.384	18.613 – 22.392
<b>Prävalenz NT1</b>	14.093 – 16.953	14.114 – 16.980	14.131 – 17.000	14.141 – 17.012	14.146 – 17.018
<b>Prävalenz NT2</b>	4450 – 5.354	4.457 – 5.362	4.462 – 5.368	4.466 – 5.372	4.467 – 5.374
<sup>1</sup> herangezogenes Modell zur Bevölkerungsvorausberechnung BEV-VARIANTE-001 [137]. Dieses Modell beruht auf der Annahme einer moderaten Steigerung der Geburtenzahl und Lebenserwartung und einem niedrigen Wanderungssaldo. <sup>2</sup> es wurde der aus dem Jahr 2018 bekannte, prozentuale Anteil der Bevölkerung < 18 Jahre abgezogen (16,38 %)					

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Sunosi®	4.883 (4.433 – 5.333)	4.280 (3.885 – 4.674)

Die Prävalenz und Inzidenz der Narkolepsie ohne Kataplexie wurden wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben hergeleitet und auf die Patienten in der GKV hochgerechnet.

Laut Bundesministerium für Gesundheit waren in Deutschland im Jahr 2019 im Durchschnitt rund 87,6 % der Bevölkerung (83.042.200 Mio.) in der GKV versichert (72.781.000 Mio.) [122, 138]. Von der Gesamtbevölkerung sind 69.444.904 Personen mindestens 18 Jahre alt (83,62 %) [123]. Die Anzahl an Erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre), die in der GKV versichert sind, beträgt damit 60.866.750.

Ausgehend von einer Prävalenz der Narkolepsie ohne Kataplexie mit 4.883 (Spanne 4.433 – 5.333) ergibt sich somit eine Anzahl von 4.280 (Spanne 3.885 – 4.674) GKV-Patienten.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Sunosi® wird zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages einhergehend mit Narkolepsie ohne Kataplexie [125]. In Tabelle 3-9 sind die einzelnen Schritte zur Berechnung der Prävalenz und der Anzahl der Patienten in der GKV dargelegt.

Tabelle 3-9: Herleitung der Prävalenz und Anteil der Patienten in der Zielpopulation

Schritt	Beschreibung	Daten	Quelle
1	Inzidenzrate pro 100.000 Personenjahre	0,65 Fälle [95 % KI 0,59-0,71]	[60]
2	Berechnung der Prävalenz basierend auf der Inzidenz  Annahme einer mittleren Lebenserwartung nach Diagnose der Narkolepsie von 45 Jahren	29,3 pro 100.000 Einwohner  Untere Grenze: 26,6 pro 100.000 Einwohner  Obere Grenze: 32,0 pro 100.000 Einwohner	[124] [60] [31]
3	Berechnung der Fälle basierend auf dem deutschen Bevölkerungsstand	24.331 [Spanne 22.089-26.574]	[122]
4	Anteil der ≥ 18-Jährigen	20.437 [Spanne 18.472-22.222]	[123]
5	Anteil Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie (24 %)	4.883	[26]
6	Anteil der Patienten in der GKV	4.280	[138]

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Sunosi®	Übermäßige Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie	nicht quantifizierbar	4.280

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Im Vergleich zu der zVT Modafinil zeigt Solriamfetol eine vergleichbare Wirksamkeit in Bezug auf die Reduktion der Tagesschläfrigkeit gemessen mit dem ESS. Obwohl Solriamfetol im Vergleich zu Placebo numerisch eine höhere Senkung des ESS zeigt als Modafinil, können im adjustierten indirekten Vergleich keine Unterschiede zwischen Solriamfetol und Modafinil nachgewiesen werden. Solriamfetol hat bei der Gesamtpopulation im adjustierten indirekten Vergleich einen Vorteil gegenüber Pitolisant beim MWT, so dass die objektive Einschlafneigung gegenüber Pitolisant signifikant reduziert wird. Die Langzeitdaten von Solriamfetol zeigen, dass die Symptomatik der Tagesschläfrigkeit dauerhaft in einem klinisch relevanten Umfang gesenkt wird. Da die Evidenz sowohl von Pitolisant als auch von Modafinil für die Population Narkolepsie ohne Kataplexie begrenzt ist, und nur für Solriamfetol randomisiert kontrollierte Daten gegenüber Placebo vorliegen, wird der Zusatznutzen als positiv aber derzeit gering ausgewiesen.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 wurden Informationen gewonnen, die hauptsächlich aus Originalpublikationen stammen. Die Suche und Auswahl der verwendeten Quellen für die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.4 und 3.2.5 erfolgte nicht systematisch. Für den Abschnitt 3.2.3 erfolgte eine systematische bibliografische Literaturrecherche. Außerdem wurden Information vom Bundesamt für Statistik herangezogen. Die Literaturrecherche wurde zu verschiedenen Zeitpunkten während der Erstellung des Dossiers als Handsuche durchgeführt.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - S3 Leitlinie [Aufgerufen am: 03.07.2019]. 2009
2. Sateia, M. J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014; 146(5): 1387-1394.
3. Rodenbeck, A., Geisler, P., Schulz, H. III-4.2.1 Internationale Klassifikation von Schlafstörungen, 3. Version (ICSD-3). In: Schulz, H., Geisler, P., Rodenbeck, A., editors.: *Kompendium Schlafmedizin*. Springer. 2014.
4. Kallweit, U., Bassetti, C. L. Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18(8): 809-817.
5. Luca, G., Haba-Rubio, J., Dauvilliers, Y., Lammers, G. J., Overeem, S. et al. Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *J Sleep Res* 2013; 22(5): 482-95.
6. Ruoff, C., Rye, D. The ICSD-3 and DSM-5 guidelines for diagnosing narcolepsy: clinical relevance and practicality. *Curr Med Res Opin* 2016; 32(10): 1611-1622.
7. Nishino, S., Okuro, M., Kotorii, N., Anegawa, E., Ishimaru, Y. et al. Hypocretin/orexin and narcolepsy: new basic and clinical insights. *Acta Physiol (Oxf)* 2010; 198(3): 209-22.
8. Baumann, C. R., Mignot, E., Lammers, G. J., Overeem, S., Arnulf, I. et al. Challenges in diagnosing narcolepsy without cataplexy: a consensus statement. *Sleep* 2014; 37(6): 1035-42.
9. Deutsche Gesellschaft für Neurologie - S1 Leitlinie, Narkolepsie. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-0561\\_S1\\_Narkolepsie\\_2012\\_abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0561_S1_Narkolepsie_2012_abgelaufen.pdf), [Aufgerufen am: 5.11.2018]. 2012

10. Broderick, J. E., Junghaenel, D. U., Schneider, S., Piloni, J. J., Stone, A. A. Pittsburgh and Epworth sleep scale items: accuracy of ratings across different reporting periods. *Behav Sleep Med* 2013; 11(3): 173-88.
11. Johns, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14(6): 540-5.
12. Johns, M. W. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 2000; 9(1): 5-11.
13. Johns, M. Rethinking the assessment of sleepiness. *Sleep Med Rev* 1998; 2(1): 3-15.
14. Johns, M., Hocking, B. Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. *Sleep* 1997; 20(10): 844-9.
15. Parkes, J. D., Chen, S. Y., Clift, S. J., Dahlitz, M. J., Dunn, G. The clinical diagnosis of the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res* 1998; 7(1): 41-52.
16. American Academy of Sleep Medicine, International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. [Aufgerufen am: 05.03.2019]. 2001
17. Littner, M. R., Kushida, C., Wise, M., Davila, D. G., Morgenthaler, 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.
18. Mitler, M. M., Gujavarty, K. S., Browman, C. P. Maintenance of wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluation treatment efficacy in patients with excessive somnolence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982; 53(6): 658-61.
19. 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.
20. Rodenbeck, A. Manual der American Academy of Sleep Medicine. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin* 2013; 17(2): 122-130.

21. Schlafzentrum Ruhrgebiet, Epworth-Test zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale). URL: <http://www.schlafzentrum-ruhrgebiet.de/behandlungsspektrum/epworth-test-zur-tagesschlaefrigkeit.php>, [Aufgerufen am: 17.04.2020]. 2020
22. 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.
23. 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
24. Thorpy, M. J., Krieger, A. C. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact. *Sleep Med* 2014; 15(5): 502-7.
25. Bassetti, C. L. A., Adamantidis, A., Burdakov, D., Han, F., Gay, S. et al. Narcolepsy - clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol* 2019; 15(9): 519-539.
26. Khatami, R., Luca, G., Baumann, C. R., Bassetti, C. L., Bruni, O. et al. The European Narcolepsy Network (EU-NN) database. *J Sleep Res* 2016; 25(3): 356-64.
27. 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.
28. Zhang, J., Han, F. Sleepiness in Narcolepsy. *Sleep Med Clin* 2017; 12(3): 323-330.
29. Leu-Semenescu, S., De Cock, V. C., Le Masson, V. D., Debs, R., Lavault, S. et al. Hallucinations in narcolepsy with and without cataplexy: contrasts with Parkinson's disease. *Sleep Med* 2011; 12(5): 497-504.
30. Ohayon, M. M., Ferini-Strambi, L., Plazzi, G., Smirne, S., Castronovo, V. How age influences the expression of narcolepsy. *J Psychosom Res* 2005; 59(6): 399-405.
31. Mayer, G., Kesper, K., Peter, H., Ploch, T., Leinweber, T. et al. The Implications of Gender and Age at Onset of First Symptoms in Narcoleptic Patients in Germany - Results from Retrospective Evaluation of Hospital Records. *Somnologie* 2002; 6: 13-18.
32. Morrish, E., King, M. A., Smith, I. E., Shneerson, J. M. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep Med* 2004; 5(1): 37-41.

33. Morse, A. M., Sanjeev, K. Narcolepsy and Psychiatric Disorders: Comorbidities or Shared Pathophysiology? *Med Sci (Basel)* 2018; 6(1).
34. Dauvilliers, Y., Paquereau, J., Bastuji, H., Drouot, X., Weil, J. S. et al. Psychological health in central hypersomnias: the French Harmony study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(6): 636-41.
35. Fortuyn, H. A., Mulders, P. C., Renier, W. O., Buitelaar, J. K., Overeem, S. Narcolepsy and psychiatry: an evolving association of increasing interest. *Sleep Med* 2011; 12(7): 714-9.
36. Daniels, E., King, M. A., Smith, I. E., Shneerson, J. M. Health-related quality of life in narcolepsy. *J Sleep Res* 2001; 10(1): 75-81.
37. Vignatelli, L., Plazzi, G., Peschechera, F., Delaj, L., D'Alessandro, R. A 5-year prospective cohort study on health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2011; 12(1): 19-23.
38. Ghanizadeh, A. Agreement between Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, and the proposed DSM-V attention deficit hyperactivity disorder diagnostic criteria: an exploratory study. *Compr Psychiatry* 2013; 54(1): 7-10.
39. Beebe, D. W. Neurobehavioral morbidity associated with disordered breathing during sleep in children: a comprehensive review. *Sleep* 2006; 29(9): 1115-34.
40. Gruber, R. Sleep characteristics of children and adolescents with attention deficit-hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009; 18(4): 863-76.
41. Lecendreux, M., Lavault, S., Lopez, R., Inocente, C. O., Konofal, E. et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Symptoms in Pediatric Narcolepsy: A Cross-Sectional Study. *Sleep* 2015; 38(8): 1285-95.
42. Chabas, D., Foulon, C., Gonzalez, J., Nasr, M., Lyon-Caen, O. et al. Eating disorder and metabolism in narcoleptic patients. *Sleep* 2007; 30(10): 1267-73.
43. IQWiG, Was ist "normaler Schlaf" - Gesundheitsinformation. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/was-ist-normaler-schlaf.2180.de.html>, [Aufgerufen am: 21.01.2020]. 2016

44. Carskadon, M., Dement, W., Kryger, M. H., Roth, T., Roehrs, T., Normal Human Sleep: An Overview [Aufgerufen am: 20.02.2020]. 2005
45. Gemeinsamer Bundesausschuss, Informationsblatt - Voraussetzungen der Erbringung einer (neuen) Methode zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) URL: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3563/Infoblatt\\_Voraussetzungen-Erbringung-Methode\\_2013-10-10.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3563/Infoblatt_Voraussetzungen-Erbringung-Methode_2013-10-10.pdf), [Aufgerufen am: 5.3.2020]. 2013
46. Unbehaun, T., Jähne, A., Riemann, D. Der Zusammenhang zwischen Sucht und Schlaf: Grundlagen der Schlafregulation. Sucht 2013; 59 (1).
47. Jones, B. E. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. Trends Pharmacol Sci 2005; 26(11): 578-86.
48. Nishino, S., Ripley, B., Overeem, S., Lammers, G. J., Mignot, E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. Lancet 2000; 355(9197): 39-40.
49. Peyron, C., Faraco, J., Rogers, W., Ripley, B., Overeem, S. et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. Nat Med 2000; 6(9): 991-7.
50. Thannickal, T. C., Moore, R. Y., Nienhuis, R., Ramanathan, L., Gulyani, S. et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. Neuron 2000; 27(3): 469-74.
51. Szabo, S. T., Thorpy, M. J., Mayer, G., Peever, J. H., Kilduff, T. S. Neurobiological and immunogenetic aspects of narcolepsy: Implications for pharmacotherapy. Sleep Med Rev 2019; 43: 23-36.
52. Singh, A. K., Mahlios, J., Mignot, E. Genetic association, seasonal infections and autoimmune basis of narcolepsy. J Autoimmun 2013; 43: 26-31.
53. Thorpy, M. Therapeutic advances in narcolepsy. Sleep Med 2007; 8(4): 427-40.
54. Sutcliffe, J. G., de Lecea, L. The hypocretins: excitatory neuromodulatory peptides for multiple homeostatic systems, including sleep and feeding. J Neurosci Res 2000; 62(2): 161-8.
55. Peyron, C., Tighe, D. K., van den Pol, A. N., de Lecea, L., Heller, H. C. et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. J Neurosci 1998; 18(23): 9996-10015.

56. Gerashchenko, D., Murillo-Rodriguez, E., Lin, L., Xu, M., Hallett, L. et al. Relationship between CSF hypocretin levels and hypocretin neuronal loss. *Exp Neurol* 2003; 184(2): 1010-6.
57. Thannickal, T. C., Nienhuis, R., Siegel, J. M. Localized loss of hypocretin (orexin) cells in narcolepsy without cataplexy. *Sleep* 2009; 32(8): 993-8.
58. Andlauer, O., Moore, H. t., Hong, S. C., Dauvilliers, Y., Kanbayashi, T. et al. Predictors of hypocretin (orexin) deficiency in narcolepsy without cataplexy. *Sleep* 2012; 35(9): 1247-55f.
59. Mignot, E. J. History of narcolepsy at Stanford University. *Immunol Res* 2014; 58(2-3): 315-39.
60. Oberle, D., Drechsel-Bauerle, U., Schmidtman, I., Mayer, G., Keller-Stanislawski, B. Incidence of Narcolepsy in Germany. *Sleep* 2015; 38(10): 1619-28.
61. Thorpy, M. J. Update on therapy for narcolepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2015; 17(5): 347.
62. Mignot, E., Lin, L., Rogers, W., Honda, Y., Qiu, X. et al. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet* 2001; 68(3): 686-99.
63. Kornum, B. R., Knudsen, S., Ollila, H. M., Pizza, F., Jennum, P. J. et al. Narcolepsy. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 16100.
64. Black, J., Reaven, N. L., Funk, S. E., McGaughey, K., Ohayon, M. M. et al. Medical comorbidity in narcolepsy: findings from the Burden of Narcolepsy Disease (BOND) study. *Sleep Med* 2017; 33: 13-18.
65. Peacock, J., Benca, R. M. Narcolepsy: clinical features, co-morbidities & treatment. *Indian J Med Res* 2010; 131: 338-49.
66. Thorpy, M. J., Hiller, G. The Medical and Economic Burden of Narcolepsy: Implications for Managed Care. *Am Health Drug Benefits* 2017; 10(5): 233-241.

67. 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.
68. Campbell, A. J., Signal, T. L., O'Keeffe, K. M., Bakker, J. P. Narcolepsy in New Zealand: pathway to diagnosis and effect on quality of life. *N Z Med J* 2011; 124(1336): 51-61.
69. David, A., Constantino, F., dos Santos, J. M., Paiva, T. Health-related quality of life in Portuguese patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2012; 13(3): 273-7.
70. Ervik, S., Abdelnoor, M., Heier, M. S., Ramberg, M., Strand, G. Health-related quality of life in narcolepsy. *Acta Neurol Scand* 2006; 114(3): 198-204.
71. Ozaki, A., Inoue, Y., Hayashida, K., Nakajima, T., Honda, M. et al. Quality of life in patients with narcolepsy with cataplexy, narcolepsy without cataplexy, and idiopathic hypersomnia without long sleep time: comparison between patients on psychostimulants, drug-naive patients and the general Japanese population. *Sleep Med* 2012; 13(2): 200-6.
72. Teixeira, V. G., Faccenda, J. F., Douglas, N. J. Functional status in patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2004; 5(5): 477-83.
73. Dodel, R., Peter, H., Spottke, A., Noelker, C., Althaus, A. et al. Health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2007; 8(7-8): 733-41.
74. Dodel, R., Peter, H., Walbert, T., Spottke, A., Noelker, C. et al. The socioeconomic impact of narcolepsy. *Sleep* 2004; 27(6): 1123-8.
75. Jennum, P., Ibsen, R., Petersen, E. R., 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(8): 1086-93.
76. Bundesministerium für Arbeit und Soziales, Versorgungsmedizin-Verordnung - Versorgungsmedizinische Grundsätze. Stand: September 2015. URL: [https://www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/PDF-Publikationen/k710-versorgungsmed-verordnung.pdf;jsessionid=5853D6D2B2A043D73CC58815608EDFA1?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/PDF-Publikationen/k710-versorgungsmed-verordnung.pdf;jsessionid=5853D6D2B2A043D73CC58815608EDFA1?__blob=publicationFile&v=3), [Aufgerufen am: 04.07.2019]. 2009
77. UCB Pharma, Fachinformation Natriumoxybat. URL: <https://www.fachinfo.de>, [Aufgerufen am: 04.12.2019]. 2018

78. Bioproject Pharma, Fachinformation Wakix [Aufgerufen am: 19.07.2019]. 2018
79. 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.
80. Bobak, M. J., Weber, M. W., Doellman, M. A., Schuweiler, D. R., Athens, J. M. et al. Modafinil Activates Phasic Dopamine Signaling in Dorsal and Ventral Striata. *J Pharmacol Exp Ther* 2016; 359(3): 460-470.
81. Volkow, N. D., Fowler, J. S., Logan, J., Alexoff, D., Zhu, W. et al. Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications. *JAMA* 2009; 301(11): 1148-54.
82. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy: US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Neurology* 2000; 54(5): 1166-75.
83. Billiard, M., Besset, A., Montplaisir, J., Laffont, F., Goldenberg, F. et al. Modafinil: a double-blind multicentric study. *Sleep* 1994; 17(8 Suppl): S107-12.
84. Broughton, R. J., Fleming, J. A., George, C. F., Hill, J. D., Kryger, M. H. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Neurology* 1997; 49(2): 444-51.
85. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Ann Neurol* 1998; 43(1): 88-97.
86. 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.
87. Keam, S., Walker, M. C. Therapies for narcolepsy with or without cataplexy: evidence-based review. *Curr Opin Neurol* 2007; 20(6): 699-703.
88. Ballon, J., Feifel, D. A systematic review of modafinil: Potential clinical uses and mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 67: 554-566. *The Journal of clinical psychiatry* 2006; 67: 554-66.

89. 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.

90. Dauvilliers, Y., Bassetti, C., Lammers, G. J., Arnulf, I., Mayer, G. et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2013; 12(11): 1068-75.

91. 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

92. 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1656/2016-07-28_Modul4A_Pitolisant.pdf), [Aufgerufen am: 21.03.2019]. 2016

93. Novartis Pharma, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Ritalin [Aufgerufen am: 18.07.2019].

94. Kapella, M. C., Berger, B. E., Vern, B. A., Vispute, S., Prasad, B. et al. Health-related stigma as a determinant of functioning in young adults with narcolepsy. *PLoS One* 2015; 10(4): e0122478.

95. 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.

96. Thakrar, C., Patel, K., D'Ancona, G., Kent, B. D., Nesbitt, A. et al. Effectiveness and side-effect profile of stimulant therapy as monotherapy and in combination in the central hypersomnias in clinical practice. *J Sleep Res* 2018; 27(4): e12627.

97. Frauscher, B., Ehrmann, L., Mitterling, T., Gabelia, D., Gschliesser, V. et al. Delayed diagnosis, range of severity, and multiple sleep comorbidities: a clinical and polysomnographic analysis of 100 patients of the innsbruck narcolepsy cohort. *J Clin Sleep Med* 2013; 9(8): 805-12.

98. Billiard, M., Dauvilliers, Y, Dolenc-Groselj, Lammers, G.J. Management of narcolepsy in adults. *European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition*. Blackwell Publishing Ltd. 2011.

99. Abad, V. C., Guilleminault, C. New developments in the management of narcolepsy. *Nat Sci Sleep* 2017; 9: 39-57.

100. Thorpy, M. J. Recently Approved and Upcoming Treatments for Narcolepsy. *CNS Drugs* 2020.

101. Wise, M. S., Arand, D. L., Auger, R. R., Brooks, S. N., Watson, N. F. et al. Treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007; 30(12): 1712-27.

102. Glenmark, Fachinformation Modafinil. URL: [https://www.glenmark.de/files/user\\_upload/Modafinil\\_FI\\_100\\_200mg\\_2017-02.pdf](https://www.glenmark.de/files/user_upload/Modafinil_FI_100_200mg_2017-02.pdf), [Aufgerufen am: 24.03.2020]. 2017

103. Cephalon, Roter-Hand-Brief: Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe zum Zusammenhang von Vigil® (Modafinil) mit schwerem Hautausschlag und psychischen Symptomen. URL: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2008/info-vigil.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2008/info-vigil.pdf?__blob=publicationFile&v=2), [Aufgerufen am: 28.06.2019]. 2008

104. EMA, Modafinil - EMEA-H-A31-1186 - ANHANG II WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMA FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND DER PACKUNGSBEILAGE. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/modafinil-article-31-referral-annex-i-ii-iii-iv\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/modafinil-article-31-referral-annex-i-ii-iii-iv_de.pdf), [Aufgerufen am: 17.09.2019]. 2010

105. Zulassungsinhaber von modafinilhaltigen Arzneimitteln, Modafinil: Mögliches Risiko schwerer angeborener Fehlbildungen URL: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-modafinil.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-modafinil.pdf?__blob=publicationFile&v=2), [Aufgerufen am: 28.06.2019]. 2019

106. Romigi, A., Vitrani, G., Lo Giudice, T., Centonze, D., Franco, V. Profile of pitolisant in the management of narcolepsy: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 2665-2675.

107. Lehert, P., Falissard, B. Multiple Treatment Comparison in Narcolepsy: a Network Meta-analysis. *Sleep* 2018.

108. Bioprojet Pharma SARL Dossier zur Nutzenbewertung von Pitolisant. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1653/2016-07-28\\_Modul1\\_Pitolisant.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1653/2016-07-28_Modul1_Pitolisant.pdf), [Aufgerufen am: 18.07.2019]. 2016

109. Szakacs, Z., Dauvilliers, Y., Mikhaylov, V., Poverennova, I., Krylov, S. et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16(3): 200-207.

110. Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertung Pitolisant. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1657/2016-08-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Pitolisant-D-250.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1657/2016-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Pitolisant-D-250.pdf), [Aufgerufen am: 18.07.2019]. 2016

111. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pitolisant. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-255/2017-01-19\\_Geltende-Fassung\\_Pitolisant\\_D-250.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-255/2017-01-19_Geltende-Fassung_Pitolisant_D-250.pdf), [Aufgerufen am: 28.11.2019]. 19.1.2017

112. Mitler, M. M., Shafor, R., Hajdukovich, R., Timms, R. M., Browman, C. P. Treatment of narcolepsy: objective studies on methylphenidate, pemoline, and protriptyline. *Sleep* 1986; 9(1 Pt 2): 260-4.

113. 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: 30.11.2019]. 2017

114. Jennum, P., Thorstensen, E. W., Pickering, L., Ibsen, R., Kjellberg, J. Morbidity and mortality of middle-aged and elderly narcoleptics. *Sleep Med* 2017; 36: 23-28.

115. Sarkanen, T. O., Alakuijala, A. P. E., Dauvilliers, Y. A., Partinen, M. M. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018; 38: 177-186.

116. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (gbe-Bund) Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer. . URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/XWD\\_PROC?XWD\\_1294/10/XWD\\_CUBE.DRILL/XWD\\_1322/D.946/12767](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/XWD_PROC?XWD_1294/10/XWD_CUBE.DRILL/XWD_1322/D.946/12767), [Aufgerufen am: 28.01.2020]. 2020

117. Dodd, C. N., de Ridder, M., Huang, W. T., Weibel, D., Giner-Soriano, M. et al. Incidence rates of narcolepsy diagnoses in Taiwan, Canada, and Europe: The use of statistical simulation

to evaluate methods for the rapid assessment of potential safety issues on a population level in the SOMNIA study. PLoS One 2018; 13(10): e0204799.

118. Wijnans, L., Lecomte, C., de Vries, C., Weibel, D., Sammon, C. et al. The incidence of narcolepsy in Europe: before, during, and after the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic and vaccination campaigns. Vaccine 2013; 31(8): 1246-54.

119. Partinen, M., Saarenpaa-Heikkila, O., Ilveskoski, I., Hublin, C., Linna, M. et al. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. PLoS One 2012; 7(3): e33723.

120. Feketeova, E., Tormasiova, M., Klobucnikova, K., Durdik, P., Jarcuskova, D. et al. Narcolepsy in Slovakia - Epidemiology, clinical and polysomnographic features, comorbid diagnoses: a case-control study. Sleep Med 2019; 67: 15-22.

121. Scheer, D., Schwartz, S. W., Parr, M., Zgibor, J., Sanchez-Anguiano, A. et al. Prevalence and incidence of narcolepsy in a US health care claims database, 2008-2010. Sleep 2019; 42(7).

122. Statistisches Bundesamt, Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>, [Aufgerufen am: 19.09.2019]. 2019

123. Statistika, Altersstruktur der der Bevölkerung in Deutschland zum 31. Dezember 2018. URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1351/umfrage/altersstruktur-der-bevoelkerung-deutschlands/>, [Aufgerufen am: 20.09.2019]. 2019

124. Bundesamt für Statistik, Durchschnittliche Lebenserwartung nach Alter und Geschlecht. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12621-0002&zeitscheiben=16&sachmerkmal=ALT577&sachschluessel=ALTVOLL000,ALTVOLL020,ALTVOLL040,ALTVOLL060,ALTVOLL065,ALTVOLL080>, [Aufgerufen am: 20.09.2019]. 2019

125. European Medicines Agency, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Sunosi. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200116146818/anx\\_146818\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200116146818/anx_146818_de.pdf), [Aufgerufen am: 27.01.2020]. 2020

126. National Institute for Health and Care Excellence Overview Narcolepsy URL: <https://www.nhs.uk/conditions/narcolepsy/>, [Aufgerufen am: 29.01.2020]. 2019

127. European Medicines Agency, Public summary of opinion on orphan designation - Mazindol for the treatment of narcolepsy. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1547-public-summary-opinion-orphan-designation-mazindol-treatment-narcolepsy\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1547-public-summary-opinion-orphan-designation-mazindol-treatment-narcolepsy_en.pdf), [Aufgerufen am: 13.09.2019]. 2015

128. European Medicines Agency, Assessment report - Wakix. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/wakix-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/wakix-epar-public-assessment-report_en.pdf), [Aufgerufen am: 13.09.2019]. 2015

129. Orpha.Net, ORPHA2073: Narcolepsy-cataplexy. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=2073](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=2073), [Aufgerufen am: 19.07.2019]. 2019

130. Orpha.Net, ORPHA83465: Narcolepsy without cataplexy. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=EN&Expert=83465](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=83465), [Aufgerufen am: 19.07.2019]. 2019

131. Hublin, C., Kaprio, J., Partinen, M., Koskenvuo, M., Heikkila, K. et al. The prevalence of narcolepsy: an epidemiological study of the Finnish Twin Cohort. *Ann Neurol* 1994; 35(6): 709-16.

132. Silber, M. H., Krahn, L. E., Olson, E. J., Pankratz, V. S. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep* 2002; 25(2): 197-202.

133. Ohayon, M. M., Priest, R. G., Zulley, J., Smirne, S., Paiva, T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 2002; 58(12): 1826-33.

134. Heier, M. S., Evsiukova, T., Wilson, J., Abdelnoor, M., Hublin, C. et al. Prevalence of narcolepsy with cataplexy in Norway. *Acta Neurol Scand* 2009; 120(4): 276-80.

135. Tio, E., Gaig, C., Giner-Soriano, M., Romero, O., Jurado, M. J. et al. The prevalence of narcolepsy in Catalunya (Spain). *J Sleep Res* 2018; 27(5): e12640.

136. Longstreth, W. T., Jr., Ton, T. G., Koepsell, T., Gersuk, V. H., Hendrickson, A. et al. Prevalence of narcolepsy in King County, Washington, USA. *Sleep Med* 2009; 10(4): 422-6.

137. Statistisches Bundesamt, Bevölkerungsvorausberechnung. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0001>, [Aufgerufen am: 26.03.2020]. 2020

138. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: Juli 2019). URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2019Bund\\_Juli\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf), [Aufgerufen am: 25.02.2020]. 2019

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn*

*aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Solriamfetol (Sunosi®)	Übermäßige Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie	kontinuierlich, 1x täglich	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Modafinil (Modafinil Glenmark)	Erwachsene mit Narkolepsie ohne Kataplexie	kontinuierlich, 1-2x täglich	365	1
Pitolisant (Wakix®)	Erwachsene mit Narkolepsie ohne Kataplexie	kontinuierlich, 1x täglich	365	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Sowohl Solriamfetol als auch die Wirkstoffe der zVT werden als kontinuierliche Behandlung zur Behandlung der Symptome der Narkolepsie ohne Kataplexie eingesetzt. Dabei wird für Solriamfetol und Pitolisant eine einmal tägliche Gabe empfohlen, Modafinil kann 1-2 Mal täglich verabreicht werden. Solriamfetol kann in der Dosis von 75 mg oder 150 mg gegeben werden. In der Fachinformation wird eine Dosiseinstellung nach klinischem Ansprechen empfohlen. Die Dosierung von Pitolisant (4,5 mg - 36 mg) wird ebenso nach klinischem Ansprechen vorgenommen. Die Gesamtdosis von Modafinil beträgt 200-400 mg täglich, wobei die Tagesdosis auf 2 Einzeldosen aufgeteilt werden kann [1-3]. Alle Therapien sind als chronische Behandlungen anzusehen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch*

*bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Solriamfetol (Sunosi®)	Übermäßige Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie	kontinuierlich, 1x täglich	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Modafinil (Modafinil Glenmark)	Erwachsene mit Narkolepsie ohne Kataplexie	kontinuierlich, 1-2x täglich	365
Pitolisant (Wakix®)	Erwachsene mit Narkolepsie (ohne Kataplexie)	kontinuierlich, 1x täglich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Solriamfetol (Sunosi®)	Übermäßige Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie	365	1 Filmtablette à 75 mg oder 150 mg	keine DDD festgesetzt
			75 mg – 150 mg	angenommene DDD = 75 mg
				27.375 mg (27.375 – 54.750 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Modafinil (Modafinil Glenmark)	Erwachsene mit Narkolepsie ohne Kataplexie	365	2 Filmtabletten à 100 mg - 2 Filmtabletten à 200 mg	DDD = 300 mg; Spanne von 200 mg – 400 mg
			200 - 400 mg	109.500 mg (73.000 - 146.000)
Pitolisant (Wakix®)	Erwachsene mit Narkolepsie ohne Kataplexie	365	1 Filmtablette à 4,5 mg und/oder à 18 mg oder 2 Filmtabletten à 4,5 mg oder à 18 mg	DDD = 18 mg; Spanne von 4,5 mg - 36 mg
			4,5 mg – 36 mg	6.570 mg (1.642,5-13.140)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr. Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

Alle Angaben zu DDD-Festlegungen, soweit vorhanden, wurden der amtlichen ATC/DDD-Klassifizierung des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DIMDI) entnommen [4].

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Solriamfetol**

Für Sunosi® wurde offiziell noch keine DDD seitens der WHO bestimmt. In der Fachinformation wird je nach klinischem Ansprechen entweder eine Behandlung mit 75 mg oder mit 150 mg empfohlen, wobei die Therapie in schweren Fällen auch unmittelbar mit 150 mg begonnen werden kann. Für die Berechnung der Kosten wird im Folgenden eine durchschnittliche Dosis pro Tag von 75 mg angenommen, so dass sich ein Jahresverbrauch von durchschnittlich 27.375 mg pro Patient ergibt. Dies beruht auf der Tatsache, dass die Zulassung von Solriamfetol ebenfalls die Behandlung der Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe (OSA) miteinschließt. In diesem Anwendungsgebiet wird eine Anfangsdosis von 37,5 mg empfohlen. Zur Ableitung einer DDD für beide Anwendungsgebiete wurde die mittlere Dosis von 75 mg als DDD angenommen.

Hinsichtlich der Wirksamkeit zur Reduktion des ESS ist die 75 mg JZP-Dosis mit den vorliegenden DDDs von Pitolisant und Modafinil vergleichbar. Die Reduktion des ESS-Gesamtscores im Vergleich zu Placebo war mit -3,0 Punkte (95 % KI -5,6, -0,4;  $p = 0,0241$ ) in der 75 mg JZP-110 Behandlungsgruppe signifikant [5]. In der Harmony I Studie wurden Patienten auf 10 mg, 20 mg oder 40 mg Pitolisant eingestellt und es wurde ein gepoolter, signifikanter Wert der Reduktion des ESS-Gesamtscores um -3,0 Punkte (95 % KI -5,6 - -0,4;  $p = 0,024$ ) im Vergleich zu Placebo erzielt [6]. Es waren 6,5 % der Probanden auf 10 mg, 25,8 % auf 20 mg und 61,3 % der Probanden auf 40 mg eingestellt [7]. In der Harmony Ibis Studie wurden Patienten auf 5 mg, 10 mg und 20 mg eingestellt und es wurde ein gepoolter, signifikanter Wert der Reduktion des ESS-Gesamtscores um -2,19 Punkte (95 % KI -4,17 - -0,22;  $p = 0,03$ ) im Vergleich zu Placebo erzielt [8]. Es waren 3 % der Probanden auf 5 mg, 24 % auf 10 mg und 62 % der Probanden auf 20 mg eingestellt [7]. Die Mehrheit der Probanden beider Studien zusammengefasst erhielt demnach die festgelegte DDD, sodass die Wirksamkeit bezüglich der Reduktion des ESS-Scores zwischen 75 mg Solriamfetol und 18 mg Pitolisant vergleichbar ist. In einem systematischen Review von Golicki et al. 2010 werden 3 Studien zu Modafinil in einer Metaanalyse zusammengefasst und die Reduktion des ESS im Vergleich zu Placebo ermittelt. Mittels Modafinil erfolgte ausgehend von diesen 3 Studien eine Reduktion des ESS um -2,73 Punkte (95 % KI -3,39 - -2,08) im Vergleich zu Placebo [9]. Eingesetzte Dosierungen betragen zwischen 200 – 400 mg Modafinil, sodass die Dosierung im Mittel einer DDD von 300 mg entspricht. Behandlungseffekte für eine gezielte eingesetzte Dosierung von 300 mg Modafinil gehen aus keiner Studie hervor. Ausgehend von der angenommenen Dosierung von 300 mg im Durchschnitt ist diese Dosierung von Modafinil hinsichtlich der erzielten Werte in der Reduktion des ESS mit der 75 mg Dosis von Solriamfetol vergleichbar.

Die Angaben zum Behandlungsmodus entsprechen den Vorgaben für Solriamfetol gemäß der Dosierungsempfehlung in der Fachinformation. Die empfohlene Dosis beträgt 75 mg pro Tag. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen kann auf eine Dosis von 150 mg pro Tag erhöht werden [3]. In schweren Fällen kann auch unmittelbar mit 150 mg begonnen werden.

Die MCID der ESS-Skala beträgt drei Punkte [10]. Eine Veränderung von mindestens drei Punkten auf der ESS-Skala kann somit als klinisch relevant angenommen werden. Eine genaue Verteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Dosierungen ist derzeit nicht bekannt, sodass von einer gleichen Verteilung auf 75 mg und 150 mg ausgegangen wird. Die Ergebnisse der Studien 14-002 und 14-005 zeigen, dass auch die 75 mg Dosis eine wirksame Dosis darstellt und Patienten unter dieser Dosierung die MCID von drei Punkten erreichen können.

Ausgehend von der mittleren ESS von behandelten und unbehandelten NT2-Patienten aus dem EU-INN Register ist von einem Ausgangswert von ca. 16,5 Punkten auszugehen [11]. Mit einer ESS von  $\leq 10$  Punkten wird der Normbereich erreicht [12]. Die Ergebnisse der Langzeitstudie 14-005, bei der die maximal tolerierbare Dosis eingesetzt worden ist, zeigen, dass Patienten, welche 75 mg Solriamfetol erhalten haben, Werte  $\leq 10$  erreichen können und somit im Normbereich liegen. Patienten der Gruppe A (Patienten die aus den Studien 14-002 oder 14-003 gekommen sind) erreichen in der Langzeitstudie zu Studien Ende einen Mittelwert von 10,5 Punkten (SD 3,51) respektive 9,7 Punkten (SD 7,50) für Patienten der Gruppe B (Patienten welche aus den Vorläuferstudien 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 210 oder ADX-N05 202 gekommen sind).

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Modafinil**

Laut Fachinformation wird für Modafinil eine Anfangsdosis von 200 mg täglich empfohlen. Die Dosis kann 1x morgens oder auf 2x100 mg aufgeteilt (eine morgens eine abends) werden. Die Dosis kann auf maximal 400 mg täglich erhöht werden [1].

Die DDD von Modafinil wurde auf 300 mg oral festgesetzt [4].

Der Jahresverbrauch pro Patient liegt bei 365 DDD, entsprechend 109.500 mg.

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Pitolisant**

Pitolisant kann gemäß der Dosierungsempfehlung in der Fachinformation im Bereich von 4,5 mg bis zu 36 mg einmal täglich eingenommen werden [2].

Die DDD für Pitolisant wurde auf 18 mg oral festgesetzt [4].

Der Jahresverbrauch pro Patient liegt bei 365 DDD, entsprechend 6.570 mg.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Solriamfetol (Sunosi®)	Sunosi®, 75 mg, 28 Filmtabletten, PZN = 16243621	
	559,75 €	527,60 €
	Sunosi®, 150 mg, 28 Filmtabletten, PZN = 16243667	
	888,98 €	838,60 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Modafinil (Modafinil Glenmark)	Modafinil Glenmark, 100 mg, 100 Filmtabletten, PZN = 11323491	
	244,31 €	231,47 €
	Modafinil Glenmark, 200 mg, 100 Filmtabletten, PZN = 11323539	
	486,91 €	462,56 €
Pitolisant (Wakix®)	Wakix, 4,5 mg, 30 Filmtabletten, PZN = 11617117	
	402,98 €	401,21 €
	Wakix, 18 mg, 3x30 Filmtabletten, PZN = 13748964	
	1.186,86 €	1.185,09 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis in der jeweiligen Dosierung gemäß den Angaben in Abschnitt 3.3.2, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte, die hier nicht relevant sind). Es wurde die Handelsform eines entsprechenden Generikums für Modafinil mit hohem Marktanteil herangezogen, da es sich hierbei um einen repräsentativen Preis handelt. Alle angegebenen gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V spiegeln den aktuellen Stand gemäß Lauertaxe vom 1. Mai 2020 wider.

**Angaben zu den Kosten von Solriamfetol**

Solriamfetol (Sunosi®) steht als 75 mg Tablette und als 150 mg Tablette zur Verfügung. Zur Berechnung der Tagestherapiekosten wurde eine DDD von 75 mg angenommen.

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden für die 75 mg Solriamfetol 28 Stk. Packung folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 30,38 € Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % des PPU)
- 1,77 € Apothekenabschlag nach § 130 SGB V (1,77 €)

Daraus ergibt sich ein Betrag für die Krankenkassen von 527,60 € für 75 mg Solriamfetol, 28 Tabletten [13].

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden für die 150 mg Solriamfetol 28 Stk. Packung folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 48,61 € Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % des PPU)
- 1,77 € Apothekenabschlag nach § 130 SGB V (1,77 €)

Daraus ergibt sich ein Betrag für die Krankenkasse von 838,60 € für 150 mg Solriamfetol, 28 Tabletten [14].

**Angaben zu den Kosten von Modafinil**

Modafinil (Modafinil Glenmark) steht als 100 mg Tablette und 200 mg Tablette zur Verfügung. Die wirtschaftlichste Therapie stellt bei einer DDD von 300 mg die Einnahme von 1x 100 mg und 1x200 mg Filmtabletten dar

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten von Modafinil, 100 mg, 100 Filmtabletten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 244,31 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 11,07 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V (6 %) [15]
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V [15, 16]

Daraus ergibt sich für Modafinil, 100 mg, 100 Filmtabletten, ein Betrag von 231,47 € [17].

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten von Modafinil, 200 mg, 100 Filmtabletten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 497,55 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 22,58 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V (6 %) [15]
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V [15, 16]

Daraus ergibt sich für Modafinil, 200 mg, 100 Filmtabletten, ein Betrag von 462,56 € [18].

### **Angaben zu den Kosten von Pitolisant**

Pitolisant steht als 4,5 mg Tablette und 18 mg Tablette zur Verfügung. Die Therapie kann abhängig vom klinischen Ansprechen mit 4,5 mg bis 18 mg erfolgen. Daher wurde für beide Wirkstärken die Preise berechnet.

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten von Pitolisant, 4,5 mg, 30 Filmtabletten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 402,98 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V [15]

Der Hersteller hat den Herstellerrabatt abgelöst. Daraus ergibt sich für Pitolisant, 4,5 mg, 30 Filmtabletten ein Betrag von 401,21 € [19].

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten von Pitolisant, 18 mg, 3x30 Filmtabletten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 1.186,86 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V [15].

Daraus ergibt sich Pitolisant, 18 mg, 3x30 Filmtabletten ein Betrag von 1.185,09 € [20].

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Solriamfetol (Sunosi®)	Übermäßige Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV Leistungen an		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Modafinil (Modafinil Glenmark)	Erwachsene mit Narkolepsie ohne Kataplexie	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV Leistungen an		
Pitolisant (Wakix®)	Erwachsene mit Narkolepsie (ohne Kataplexie)	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV Leistungen an		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Gemäß G-BA-Vorgaben sind lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Keine Berücksichtigung finden ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs / Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen und ärztliche Honorarleistungen.

In der Fachinformation zu Sunosi® wird empfohlen: „Blutdruck und Herzfrequenz sind vor Einleitung der Behandlung mit Solriamfetol zu messen und während der Behandlung regelmäßig zu kontrollieren, insbesondere nach einer Dosiserhöhung“ [3]. Blutdruck- und Herzfrequenzmessung sind Teil der Grundpauschale. Die Untersuchungen werden im Rahmen der Verschreibung von Sunosi® erfolgen [21]. Daher entstehen keine zusätzlichen Kosten für die GKV.

Laut Produktinformationen der zVTs fallen keine zusätzlichen Kosten zu Lasten der GKV an [1, 2].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro

Entfällt.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Solriamfetol (Sunosi®)	Übermäßige Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie	6.877,70 €	29.436.575,59 € (26.719.882,28 – 32.146.391,19 €)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Modafinil (Modafinil Glenmark)	Erwachsene mit Narkolepsie ohne Kataplexie	2.533,21 €	10.842.136,66 € (9.841.518,91 – 11.840.221,20 €)
Pitolisant (Wakix®)	Erwachsene mit Narkolepsie ohne Kataplexie	4.806,20 €	20.570.528,87 € (18.672.080,53 – 22.464.171,01 €)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

In Tabelle 3-18 sind die Jahrestherapiekosten für Solriamfetol, Modafinil und Pitolisant pro Patient und für die gesamte GKV (inklusive Prävalenz Unsicherheitsspanne) einzusehen.

Die Jahrestherapiekosten für Solriamfetol belaufen sich bei einer angenommenen DDD von 75 mg auf 6.877,70 € pro Patient. Es fallen keine zusätzlichen GKV Leistungen an. Patienten

können je nach Ansprechen auf 75 mg oder 150 mg eingestellt werden, sodass sich eine Preisspanne von 6.877,70 – 10.931,79 € ergibt. Die Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt belaufen sich bei einer angenommenen Prävalenz von 4.280 Patienten und der angenommenen DDD von 75 mg in der GKV auf 29.436.575,59 € (Unsicherheitsspanne (ausgehend von einer Prävalenz von 3.885 – 4.674) 26.719.882,28 – 32.146.391,19 €).

Für Modafinil entstehen bei einer DDD von 300 mg Jahrestherapiekosten pro Patient von 2.533,21 €. Diese Kosten leiten sich aus 1 x 100 mg und 1 x 200 mg Tablette pro Tag ab. Es fallen keine zusätzlichen GKV Leistungen an. Patienten können je nach Ansprechen auf 200 oder 400 mg Modafinil eingestellt werden, sodass sich eine Preisspanne der Jahrestherapiekosten von 1.688,34 – 3.376,69 ergibt. Bei einer angenommenen Prävalenz von 4.280 Patienten in der GKV belaufen sich die Jahrestherapiekosten insgesamt für die GKV auf 10.842.136,66 € (Unsicherheitsspanne (ausgehend von einer Prävalenz von 3.885 – 4.674) 9.841.518,91 – 11.840.221,20 €).

Die DDD für Pitolisant liegt bei 18 mg, sodass sich Jahrestherapiekosten pro Patient von 4.806,20 € summieren. Es fallen keine zusätzlichen GKV Kosten an. Patienten können je nach Ansprechen auf 36 mg eingestellt werden, sodass sich eine Preisspanne von 4.806,20 – 9.629,04 € ergibt. Die GKV Kosten insgesamt belaufen sich bei einer Prävalenz von 4.280 Patienten auf 20.570.528,87 € (Unsicherheitsspanne (ausgehend von einer Prävalenz von 3.885 – 4.674) 18.672.080,53 – 22.464.171,01 €). Schätzungen zu Folge werden etwa 1/3 der Patienten auf die DDD von 18 mg Pitolisant und 2/3 der Patienten auf 36 mg Pitolisant eingestellt [22].

Die Jahrestherapiekosten mit der höchsten, zugelassenen Dosierung von 150 mg Solriamfetol betragen 10.823,83 €. Damit sind sie vergleichbar mit den Jahrestherapiekosten der höchsten zugelassenen Dosis von 36 mg Pitolisant, welche sich auf 9.480,72 € summieren. Beide Preise der höchsten Dosierung liegen somit auf einem vergleichbaren Niveau. Modafinil liegt als generisches Präparat mit Jahrestherapiekosten von 3.376,69 € mit der höchsten zugelassenen Dosis von 400 mg unter dem Preis der innovativen Präparate Pitolisant und Solriamfetol.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden.*

*Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Solriamfetol ist angezeigt zur Behandlung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei Patienten mit Narkolepsie, wobei hier die Population der Patienten ohne Kataplexie betrachtet wird. Für diese Population werden sowohl Modafinil als auch Pitolisant als therapeutischer Standard und als zVT empfohlen [1, 2]. Gleichzeitig liegen Erkenntnisse und Studien vor, die zeigen, dass Patienten trotz Behandlung weiterhin hohe EDS-Werte auf der ESS-Skala aufweisen [3, 11, 23]. Narkolepsie Patienten wiesen trotz Behandlung kaum veränderte ESS-Scores im Vergleich zu unbehandelten Patienten auf (siehe Abbildung 3-8) [11]. Häufig auftretende Nebenwirkungen von Modafinil sind Kopfschmerzen, Angstzustände, Übelkeit, ein trockener Mund und Durchfall. Ein im Jahr 2008 vom Hersteller veröffentlichter Rote-Hand-Brief berichtet über schwere Hautreaktionen und psychische Symptome [24].

Pitolisant könnte gegebenenfalls in Teilen eine Therapiealternative darstellen, da es ebenfalls eine Zulassung im Anwendungsgebiet von Solriamfetol besitzt [2]. Für NT2-Patienten wird Solriamfetol aufgrund der einfachen Einnahme und der guten Wirksamkeit auf das Primärsymptom der EDS eine neue Behandlungsmöglichkeit darstellen. Eine Normalisierung der EDS, d.h., unter 10 Punkten auf der ESS-Skala, ist für einen Großteil der Patienten zu erwarten [5]. Der Marktanteil von Solriamfetol in der Population der Patienten ohne Kataplexie lässt sich jedoch nicht exakt ermitteln.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.4 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aus einer weiteren Studie von Maski et al. 2017 geht hervor, dass von 1.699 US-Narkolepsie-Patienten 57,1 % der Betroffenen trotz pharmakologischer Behandlung EDS- und/oder Fatigue-Symptome mindestens dreimal am Tag verspüren. Hierbei fehlen jedoch Angaben über die verabreichten Arzneimittel [25]. Jedoch könnte Solriamfetol für diese Patienten, die trotz pharmakologischer Behandlung eine starke EDS verspüren, eine therapeutische Alternative darstellen.

Zusammengefasst lässt sich aus der Studie ableiten, dass 57,1 % der Patienten ohne Kataplexie von einer anderen Therapie auf Solriamfetol wechseln könnten. Hinsichtlich der Versorgungsanteile kann nur von der bestehenden Arzneimittelversorgung ausgegangen werden. Eine Auswertung der im Jahr 2019 verordneten DDDs (Daten NVI Insight Health – eigene Berechnungen) von Modafinil und von Pitolisant lässt auf eine Patientenzahl von 3.383 schließen, wenn angenommen wird, dass keine off-label Verordnungen (z.B: für OSA Patienten) stattfinden und die Patienten mit der durchschnittlichen DDD behandelt werden [26]. Der Anteil der behandelten Narkolepsie Patienten ist also deutlich niedriger als die Prävalenz vermuten lässt. Ausgehend von der versorgten Patientenpopulation, einem Anteil von 24 % Narkolepsie ohne Kataplexie Patienten und 57,1 % unzufriedener Patienten lassen die erwarteten Versorgungsanteile für diese Population auf 464 Patienten schätzen.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Für die Darstellung der Kosten im Abschnitt 3.3 wurden offizielle Quellen verwendet. Maßgeblich für die Angaben zum Anwendungsbereich und zur Dosierung von Solriamfetol ist die Fachinformation und klinische Studienreporte.

Kosten für Arzneimittel wurden entsprechend der Lauer-Taxe abgebildet.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Glenmark, Fachinformation Modafinil. URL: [https://www.glenmark.de/files/user\\_upload/Modafini\\_FI\\_100\\_200mg\\_2017-02.pdf](https://www.glenmark.de/files/user_upload/Modafini_FI_100_200mg_2017-02.pdf), [Aufgerufen am: 24.03.2020]. 2017

2. Bioproject Pharma, Fachinformation Wakix [Aufgerufen am: 19.07.2019]. 2018

3. European Medicines Agency, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Sunosi. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200116146818/anx\\_146818\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200116146818/anx_146818_de.pdf), [Aufgerufen am: 27.01.2020]. 2020
4. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/downloads/anzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2019.pdf>, [Aufgerufen am: 24.02.2020]. 2019
5. 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: 30.11.2019]. 2017
6. Dauvilliers, Y., Bassetti, C., Lammers, G. J., Arnulf, I., Mayer, G. et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2013; 12(11): 1068-75.
7. European Medicines Agency, Wakix: EPAR - Public assessment report. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/wakix-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/wakix-epar-public-assessment-report_en.pdf), [Aufgerufen am: 08.04.2020]. 2016
8. 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1656/2016-07-28_Modul4A_Pitolisant.pdf), [Aufgerufen am: 21.03.2019]. 2016
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. 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.
11. Khatami, R., Luca, G., Baumann, C. R., Bassetti, C. L., Bruni, O. et al. The European Narcolepsy Network (EU-NN) database. *J Sleep Res* 2016; 25(3): 356-64.
12. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - S3 Leitlinie [Aufgerufen am: 03.07.2019]. 2009

13. LAUER-TAXE Online 4.0, Preisinformationen aus der Lauertaxe - Sunosi 75 mg, 28 Stk. [Aufgerufen am: 14.05.2020]. 2020

14. LAUER-TAXE Online 4.0, Preisinformationen aus der Lauertaxe - Sunosi 150 mg, 28 Stk. [Aufgerufen am: 14.05.2020]. 2020

15. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 10. Februar 2020 (BGBl. I S. 148) geändert worden ist. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/130.html](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/130.html), [Aufgerufen am: 26.02.2020].

16. GKV-Spitzenverband Deutscher Apothekerverband e.V. , Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/anzneimittel/rahmenvertraege/apotheke/AM\\_2013-06-20\\_Vereinbarung\\_Apothekenabschlag\\_130.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/anzneimittel/rahmenvertraege/apotheke/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf), [Aufgerufen am: 26.02.2020]. 2013

17. LAUER-TAXE Online 4.0, Preisinformationen aus der Lauertaxe - Modafinil 100 mg, 100 Stk. [Aufgerufen am: 14.05.2020]. 2020

18. LAUER-TAXE Online 4.0, Preisinformationen aus der Lauertaxe - Modafinil 200 mg, 100 Stk. [Aufgerufen am: 14.05.2020]. 2020

19. LAUER-TAXE Online 4.0, Preisinformationen aus der Lauertaxe - Wakix 4,5 mg, 30 Stk. [Aufgerufen am: 14.05.2020]. 2020

20. LAUER-TAXE Online 4.0, Preisinformationen aus der Lauertaxe - Wakix 18 mg, 3x30 Stk. [Aufgerufen am: 14.05.2020]. 2020

21. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_2Q2020\\_Internet.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_2Q2020_Internet.pdf), [Aufgerufen am: 28.04.2020]. 2020

22. National Institute for Health and Care Excellence, Narcolepsy with or without cataplexy in adults: pitolisant. URL: <https://www.nice.org.uk/advice/es8/resources/narcolepsy-with-or-without-cataplexy-in-adults-pitolisant-pdf-32181397189>, [Aufgerufen am: 17.04.2020]. 2020

23. Frauscher, B., Ehrmann, L., Mitterling, T., Gabelia, D., Gschliesser, V. et al. Delayed diagnosis, range of severity, and multiple sleep comorbidities: a clinical and polysomnographic

analysis of 100 patients of the innsbruck narcolepsy cohort. J Clin Sleep Med 2013; 9(8): 805-12.

24. Cephalon, Roter-Hand-Brief: Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe zum Zusammenhang von Vigil® (Modafinil) mit schwerem Hautausschlag und psychischen Symptomen. URL: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2008/info-vigil.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2008/info-vigil.pdf?__blob=publicationFile&v=2), [Aufgerufen am: 28.06.2019]. 2008

25. 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.

26. Jazz Pharmaceuticals Inc., Bestehende Arzneimittelversorgung Narkolepsie [Aufgerufen am: 06.04.2020]. 2020

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgende Beschreibung wurde aus Anhang 1 der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) zu Sunosi® entnommen [1]. Dabei wurden die Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt.

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

[...]

Blutdruck und Herzfrequenz sind vor Einleitung der Behandlung mit Solriamfetol zu messen und während der Behandlung regelmäßig zu kontrollieren, insbesondere nach einer

Dosiserhöhung. Eine vorbestehende Hypertonie sollte vor Einleitung der Behandlung mit Solriamfetol gut eingestellt werden. Bei der Behandlung von Patienten mit einem höheren Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, major adverse cardiovascular event), insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Hypertonie, Patienten mit bekannten kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen und älteren Patienten, ist Vorsicht geboten.

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

### Dosierung

#### *Narkolepsie*

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.

#### *Obstruktive Schlafapnoe*

[...]

Sunosi kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

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

#### *Langzeitanwendung*

Der Bedarf für die Fortsetzung der Behandlung und die angemessene Dosierung sollten bei Patienten, denen Solriamfetol verordnet wurde, während einer längerfristigen Behandlung in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten (> 65 Jahre)*

Es liegen nur begrenzte Daten zu älteren Patienten vor. In dieser Patientengruppe ist die Gabe niedrigerer Dosen und eine engmaschige Überwachung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Solriamfetol wird vorwiegend über die Nieren ausgeschieden. Da bei älteren Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer verminderten

Nierenfunktion besteht, muss die Dosis unter Umständen entsprechend der Kreatinin-Clearance dieser Patienten angepasst werden.

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

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

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

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### Art der Anwendung

Sunosi ist zum Einnehmen bestimmt.

Eine Dosis von 37,5 mg kann erreicht werden, indem man eine 75 mg-Tablette an der Bruchkerbe in zwei Hälften teilt.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Myokardinfarkt innerhalb des vergangenen Jahres, instabile Angina pectoris, unkontrollierte Hypertonie, schwerwiegende Arrhythmien oder andere schwerwiegende Herzprobleme.
- Gleichzeitige Anwendung mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder Anwendung innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer MAO-Hemmer-Behandlung (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Psychiatrische Symptome

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

Patienten, die mit Solriamfetol behandelt werden, sind sorgfältig auf Nebenwirkungen wie z. B. Angstzustände, Schlaflosigkeit und Reizbarkeit zu überwachen. Diese Nebenwirkungen wurden häufig zu Beginn der Behandlung beobachtet, tendieren aber dazu, bei fortgesetzter Behandlung abzuklingen. Bei Andauern oder Verschlimmerung dieser Symptome ist eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Behandlung zu erwägen.

##### Blutdruck und Herzfrequenz

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

Aus epidemiologischen Daten geht hervor, dass ein chronischer Anstieg des Blutdrucks das Risiko für schwere MACE wie Schlaganfall, Myokardinfarkt und kardiovaskulär bedingtem Tod erhöhen kann. Die Höhe des Anstiegs des absoluten Risikos ist abhängig vom Anstieg des Blutdrucks und dem zugrunde liegenden Risiko für MACE in der behandelten Patientengruppe. Viele Patienten mit

Narkolepsie und obstruktiver Schlafapnoe haben mehrere Risikofaktoren für MACE wie z. B. Hypertonie, Diabetes, Hyperlipidämie und einen hohen Körpermassenindex (BMI).

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

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

##### Missbrauch

Sunosi® wurde in einer Humanstudie zum Missbrauchspotenzial untersucht und zeigte ein geringes Missbrauchspotenzial. Die Ergebnisse dieser klinischen Studie zeigten, dass Solriamfetol höhere Punktwerte für die Attraktivität des Arzneimittels („Drug Liking“) erzielte als das Placebo, aber generell vergleichbare oder niedrigere Punktwerte als Phentermin (ein schwaches Stimulanz). Vorsicht ist angezeigt bei der Behandlung von Patienten mit anamnestisch bekanntem Missbrauch von Stimulanzien (z. B. Methylphenidat, Amphetamin)

oder Alkohol; diese Patienten müssen auf Anzeichen für einen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch oder Missbrauch von Solriamfetol überwacht werden.

### Engwinkelglaukom

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

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Solriamfetol darf nicht gleichzeitig mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer Behandlung mit MAO-Hemmern angewendet werden, da es das Risiko für eine hypertensive Reaktion erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die den Blutdruck und die Herzfrequenz erhöhen, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Arzneimittel, die zu einem Anstieg des Dopaminspiegels führen oder direkt an Dopaminrezeptoren binden, können zu pharmakodynamischen Interaktionen mit Solriamfetol führen. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel muss mit Vorsicht erfolgen.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Solriamfetol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Anwendung von Sunosi während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Solriamfetol beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Solriamfetol in die Muttermilch ausgeschieden

wird. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Sunosi verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Sunosi zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

Die Wirkungen von Solriamfetol beim Menschen sind nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bei Patienten, die mit Solriamfetol in stabiler Dosierung behandelt werden, ist nur ein geringer Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit zu erwarten. Nach der Gabe von Solriamfetol kann es zu Schwindelgefühl und Aufmerksamkeitsstörungen kommen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten mit ungewöhnlich starker Schläfrigkeit, die Solriamfetol einnehmen, sollten darauf hingewiesen werden, dass Ihre Wachheit möglicherweise nicht mehr auf das normale Niveau zurückkehrt. Patienten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit, einschließlich der mit Solriamfetol behandelten, sind in Bezug auf den Grad ihrer Schläfrigkeit häufig zu untersuchen und gegebenenfalls darauf hinzuweisen, dass sie das Führen eines Fahrzeugs oder andere Aktivitäten mit möglichem Gefahrenpotenzial meiden sollen, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder nach einer Dosisänderung.

## **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Berichte über eine Überdosierung von Solriamfetol in klinischen Studien vor.

Bei gesunden Probanden traten als Nebenwirkungen eine leichte tardive Dyskinesie sowie eine mäßiger Akathisie nach einer supratherapeutischen Dosis von 900 mg auf. Die Symptome verschwanden nach dem Absetzen der Behandlung.

Es gibt kein spezifisches Antidot. Im Fall einer versehentlichen Überdosierung ist symptomatisch und unterstützend zu behandeln und die Patienten sind sorgfältig zu überwachen, wie es im jeweiligen Fall angezeigt ist.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

## **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

### Tablettenkern

Hyprolose  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)  
Macrogol  
Talkum  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Nach Anbruch der Flasche: 120 Tage

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Blisterpackungen: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Flaschen: Nach Anbruch nicht länger als 4 Monate verwenden.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterpackungen.

Packungen mit 7, 28 oder 56 Filmtabletten.

Flasche aus Hart-Polyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP) mit integriertem Silicagel-Trockenmittel.

Jede Flasche enthält 30 oder 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). In der Fachinformation im Abschnitt 4.2 ist dazu beschrieben: Die Behandlung ist von einem Arzt einzuleiten, der Erfahrung mit der Behandlung von Narkolepsie oder OSA hat.

Folgende „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ sind in Anhang IIC genannt:

#### **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID genannt

#### Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben entnommen. Die routinemäßigen und zusätzlichen Maßnahmen sind in Tabelle 3-19 dargestellt [2].

Als zusätzliche Maßnahmen in Abschnitt IIC die Durchführung verschiedener Studien genannt. Diese Studien sind werden nicht als Bedingung für die Marktzulassung oder eine spezifische Verpflichtung von Sunosi genannt.

1. Eine prospektive, nicht-interventionelle Sicherheitsstudie nach der Zulassung (PASS) zur Bewertung der Langzeitsicherheit von Solriamfetol bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), die nach einem vereinbarten Protokoll mit Solriamfetol behandelt werden.

Zweck der Studie: Das primäre Ziel der PASS wird das Risiko von CV-Ereignissen bei Patienten mit OSA, die eine Behandlung mit Sunosi (Solriamfetol) neu beginnen, im Vergleich zu Sunosi-unexponierten Patienten mit OSA, mit oder ohne andere pharmakologische Behandlungen bewerten die Wachheit in der realen Praxis zu verbessern. Zu den sekundären Zielen gehören die Erhebung und Analyse von Daten zu psychiatrischen Ereignissen, eine Sensitivitätsanalyse zum primären Ziel für Patienten, die supratherapeutische Dosen erhalten, um den Einfluss möglicher anomaler drogenbedingter Verhaltensweisen (Missbrauch, Fehlgebrauch und Abzweigung) zu untersuchen, sowie die Bewertung möglicher Wechselwirkungen zwischen der Parkinson-Krankheit durch die Erhebung von Daten zu Begleitmedikamenten als Teil des primären Ziels und die Analyse von Ereignissen von Interesse.

2. Sunosi (Solriamfetol) Schwangerschaftsregister: eine Beobachtungsstudie über die Sicherheit der Solriamfetol-Exposition bei schwangeren Frauen und ihren Kindern.

Zweck der Studie: Das Ziel des Sunosi (Solriamfetol)-Schwangerschaftsregisters ist es, die mütterlichen, fötalen und kindlichen Outcomes von Frauen, die während der Schwangerschaft Solriamfetol ausgesetzt waren, mit den Outcomes in einer nicht exponierten Vergleichsgruppe zu vergleichen.

3. Eine retrospektive Datenbankstudie zur Bewertung der Schwangerschaftsergebnisse im Zusammenhang mit der Anwendung von Solriamfetol

Zweck der Studie: Das Ziel dieses Projekts ist es, vorhandene Datenquellen zu nutzen, um die Outcomes auf die Schwangerschaft und des Kindes zu bewerten.

4. Eine offene Einzeldosisstudie der Phase 4 zur Bewertung der Pharmakokinetik von Sunosi (Solriamfetol) in der Muttermilch gesunder Frauen nach oraler Verabreichung von Sunosi

Zweck der Studie: Primäre Ziele: 1) Evaluierung der Solriamfetol-Pharmakokinetik (PK) in der Muttermilch; 2) Abschätzung der täglichen Solriamfetol-Dosis, die der Säugling aus der Muttermilch der stillenden Mutter erhält. Sekundäres Ziel: Bewertung

der Sicherheit und Verträglichkeit einzelner oraler Dosen von Solriamfetol bei gesunden Frauen nach der Geburt.

Tabelle 3-19: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig)	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (zusätzlich)
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (CV)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8 und entsprechende PIL Abschnitte	Langfristige Sicherheitsstudie nach der Zulassung (PASS) für OSA-Patienten. Siehe Abschnitt II. C dieser Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Schwerwiegende psychiatrische Ereignisse	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.4 und 4.8 und entsprechende PIL Abschnitte	PASS für OSA-Patienten. Siehe Abschnitt II. C dieser Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.
Potenzial für Missbrauch, Fehlanwendung und Diversion.	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.4 und entsprechende PIL Abschnitte	PASS für OSA-Patienten. Siehe Abschnitt II. C dieser Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.
Reproduktive Toxizität	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.3 und entsprechende PIL Abschnitte	Zwei Schwangerschaftsregister nach dem Inverkehrbringen Siehe Abschnitt II. C dieser Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.
<b>Fehlende Informationen</b>		
Potenzial für pharmakodynamische Interaktionen	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.3 und 4.5 und entsprechende PIL Abschnitte	PASS für OSA-Patienten. Siehe Abschnitt II. C dieser Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.
Einsatz bei stillenden Frauen	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.6 und entsprechende PIL Abschnitte	Stillstudie im Rahmen des Post Marketing Siehe Abschnitt II. C dieser Zusammenfassung für einen Überblick über den

		Entwicklungsplan nach der Zulassung
--	--	-------------------------------------

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Keine weiteren Anforderungen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen zur Anwendung von Sunosi wurden der Fachinformation und dem EU Risk-Management Plan zu Sunosi® entnommen.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Sunosi.  
URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200116146818/anx\\_146818\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200116146818/anx_146818_de.pdf), [Aufgerufen am: 27.01.2020]. 2020

2. EMA, SUMMARY OF RISK MANAGEMENT PLAN FOR SUNOSI (SOLRIAMFETOL).  
URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/sunosi-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/sunosi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf), [Aufgerufen am: 25.02.2020]. 2020

### **3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V**

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

In Tabelle 3-20 sind die zusätzlichen ärztlichen Leistungen gelistet, die bei einer Behandlung mit Sunosi® erforderlich sind.

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Blutdruck- und Herzfrequenz-Messung	„Blutdruck und Herzfrequenz sind vor Einleitung der Behandlung mit Solriamfetol zu messen und während der Behandlung regelmäßig zu kontrollieren, insbesondere nach einer Dosiserhöhung“ [1]	Ja

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der Fachinformation ist der 2. Februar 2020.

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-20 bei.*

Entfällt.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Die Leistungen sind mit der Versichertenpauschale abgegolten. Es wurde die EMB-Version 2020/02 verwendet [2].

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt,*

*so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Entfällt.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. European Medicines Agency, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Sunosi. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200116146818/anx\\_146818\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200116146818/anx_146818_de.pdf), [Aufgerufen am: 27.01.2020]. 2020

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_2Q2020\\_Internet.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_2Q2020_Internet.pdf), [Aufgerufen am: 28.04.2020]. 2020