

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Solriamfetol (Sunosi®)

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.10.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.5.1 Überblick	13
1.5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie 14-003	14
1.5.3 Ableitung des Zusatznutzens	20
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 12 bei Patienten mit OSA (compliant zur OSA-Primärtherapie) in Studie 14-003 (mITT-Population).....	15
Tabelle 1-8: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse zu Woche 12 in der Kategorie Morbidität bei Patienten mit OSA (Gesamtpopulation) in Studie 14-003 (mITT-Population)	17
Tabelle 1-9: Ergänzende Darstellung weiterer Ergebnisse aus den Kategorien Lebensqualität und Sicherheit der Gesamtpopulation aus der Studie 14-003.....	18
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens – Ergebnisse der Studie 14-003 der Population compliant zur OSA-Primärtherapie	22
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CPAP	Continuous positive airway pressure
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EDS	Übermäßige Tagesschläfrigkeit (Excessive Daytime Sleepiness)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FOSQ-10	Functional Outcomes of Sleep Questionnaire
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
KI	Konfidenzintervall
LSM	Least Squares Mean
MD	Mittlere Differenz
mITT	Modified Intention to Treat
MWT	Maintenance of Wakefulness Test
NB	Nicht berichtet
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PGIc	Patient Global Impression of change
RR	Relatives Risiko
rRR	Reversiertes relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form 36 Questionnaire
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-emergent adverse event
UE	Unerwünschte Ereignisse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH
Anschrift:	c/o Design Offices Einsteinstrasse 174 81677 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Solriamfetol
Handelsname:	Sunosi®
ATC-Code:	N06BA14
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43229
Pharmazentralnummer (PZN)	16243621 (75 mg) 16243667 (150 mg)
ICD-10-GM-Code	G47.31
Alpha-ID	1 I28154 G47.31 Obstruktive Schlafapnoe 1 I28153 G47.31 Obstruktives Schlafapnoesyndrom

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie (CPAP, continuous positive airway pressure) nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte	16.01.2020	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie)	16.01.2020

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre OSA-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte	Eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p>		

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

Am 29. Mai 2019 fand in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ (zVT) mit der ursprünglichen breiteren Indikation von Solriamfetol statt (G BA Beratungsanforderung 2019-B-065). Die Position des G-BA zur zVT ist wie folgt:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene Patienten mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit obstruktiver Schlafapnoe einhergeht:

Eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe.

Der G-BA begründet seine Bestimmung der zVT wie folgt: „Bei Schlafapnoe konnte keine ausschließlich die Tagesschläfrigkeit ansprechende Therapie identifiziert werden. [...] eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe wird als adäquate zVT angesehen. [...] Die Standardtherapie umfasst insbesondere Atem-Überdrucktherapien

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(CPAP, continuous positive airway pressure). Des Weiteren werden Lebensstilanpassungen (z. B. Maßnahmen zur Gewichtsreduktion) empfohlen“.

Aufgrund einer Modifikation des Wortlautes des Anwendungsgebietes in der Indikation OSA während des Zulassungsprozesses von Solriamfetol hat Jazz Pharmaceuticals ein zweites Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV zum Thema zVT beim G-BA beantragt.

Das zweite Beratungsgespräch fand am 17.02.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin statt (G-BA Beratungsanforderung 2019-B-293). Aus Sicht des G-BA ergaben sich im Vergleich zum ersten Beratungsgespräch keine Änderungen hinsichtlich der benannten zVT. Vom G-BA wird folgendes im Vergleich zum ersten Beratungsgespräch ergänzt: „Es kann im Vergleichsarm zum Zwecke der Verblindung Placebo gegeben werden. Die Fortführung der bisherigen Therapie der obstruktiven Schlafapnoe ist akzeptabel, insofern die Optimierungsmöglichkeiten ausgereizt sein sollten. Patienten, bei denen eine Kontraindikation vorliegt, oder die mit der optimierten Standardtherapie nicht ausreichend therapiert sind, sind vom Anwendungsgebiet umfasst. Die Geschäftsstelle führt aus, dass Kontraindikationen auch psychische Ursachen zugrunde liegen können (beispielsweise Angstsymptomatik, Klaustrophobie bei CPAP-Therapie)“.

Gemäß der Bestimmung der zVT zu Solriamfetol im vorliegenden Anwendungsgebiet durch den G-BA wurde die „optimierte Standardtherapie“ als zVT für Solriamfetol festgelegt. Die OSA-Primärtherapie soll während der Behandlung mit Solriamfetol beibehalten werden. Placebo kann zum Zweck der Verblindung im Vergleichsarm gegeben werden.

In der Population der Patienten, die sich compliant in Bezug auf die Anwendung der Primärtherapie in der für die Nutzenbewertung maßgeblich herangezogenen Zulassungsstudie, der RCT 14-003, verhalten, sind die Optimierungsmöglichkeiten der OSA-Primärtherapie ausgereizt. Zum einen wurden in der compliant Population eine minimale Nutzungszeit und die Beibehaltung der Therapie als Einschlusskriterium vorausgesetzt, so dass in dieser Population eine optimierte Primärtherapie angewendet worden ist. Dies zeigt sich zum anderen bei dieser Population darin, dass ein im Normalbereich festzustellender Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) mit im Median von $\leq 2,2$ /h zu Baseline vorliegt und dieser sich im Vergleich zu Woche 12 nicht wesentlich veränderte. Damit ist das Therapieziel zur Behandlung der zugrundeliegenden OSA nach den Kriterien der Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) erreicht. Dennoch sind bei den Patienten nach wie vor Symptome der EDS zu beobachten, die oberhalb der Normwerte liegen. Zudem wurde in der Studie 14-003 mit dem Endpunkt „Nutzung der OSA-Primärtherapie“ die Beibehaltung der Therapie überwacht und sichergestellt. Folglich entspricht die Population der Patienten, die sich compliant zur OSA-Primärtherapie verhalten, den Kriterien der vom G-BA bestimmten zVT der optimierten Standardtherapie. Die vom G-BA angeratenen Lebensstiländerungen als Teil der optimierten Standardtherapie werden in der Population der Patienten mit Primärtherapie als gegeben vorausgesetzt. Beratung und Aufklärung über Risiken und Maßnahmen zur Anpassung des Lebensstils werden nach den Vorgaben der DGSM und international auch von der American Academy of Sleep als erste Maßnahmen zur Behandlung der OSA vor Beginn einer Primärtherapie eingeleitet. Damit haben alle Patienten mit einer Primärtherapie / Operation zur

Behandlung der OSA mögliche Lebensstilanpassungen als Teil des Therapiealgorithmus bereits durchlaufen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

1.5.1 Überblick

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Solriamfetol erfolgte basierend auf der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase 3 Studie 14-003, in der Patienten mit EDS bei OSA über 12 Wochen eine feste Dosis von 37,5 mg, 75 mg, 150 mg oder 300 mg Solriamfetol oder Placebo verabreicht wurde.

Für die Entwicklung medizinischer Produkte zur Behandlung der EDS existieren keine spezifischen EMA-Richtlinien, allerdings empfiehlt die EMA für die Behandlung von Insomnien eine Mindeststudiendauer von 2-4 Wochen. Ein Studiendesign mit einer mindestens 12-wöchigen Dauer stellt ein etabliertes Design für einen Wirksamkeitsnachweis in dem Indikationsgebiet EDS bei OSA dar, welches auch bei Studien zu Armodafinil / Modafinil und Pitolisant eingesetzt worden ist. Der G-BA hat ausgeführt, dass direkt vergleichende Studien mit einer 12-wöchigen Dauer im Indikationsgebiet akzeptiert werden können.

Gemäß Fachinformation liegt die empfohlene Startdosis Solriamfetol (JZP-110) zur Behandlung der EDS bei OSA bei 37,5 mg, die je nach klinischem Ansprechen auf eine höhere Dosis bis maximal 150 mg titriert werden kann. Die 300 mg Dosis hat keine Zulassung erhalten und ist daher für die Nutzenbewertung nicht relevant. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden primär die Ergebnisse des Studienarms 37,5 mg JZP-110 herangezogen, da Solriamfetol hier exakt gemäß Fachinformation verabreicht worden ist. Obwohl die Studie 14-003 keine Titration und Dosierung nach Ansprechen vorgesehen hat, hat die EMA entschieden, eine Titration auf Basis dieser Studiendaten nach Ansprechen zu empfehlen. In der Studie 14-003 wurde die 75 mg JZP-110 Dosis nicht titriert und die 150 mg JZP-110 ausgehend von der 75 mg Dosis auf 150 mg JZP-110 angehoben. Für die Gesamtbeurteilung von Solriamfetol sind die Dosierungen 75 mg und 150 mg dennoch relevant, da bei vielen Wirksamkeitsendpunkten ein dosisabhängiger Effekt festgestellt werden kann, wohingegen die Sicherheit nicht durch die Dosis beeinträchtigt wird. Auch die EMA hat alle Studienarme in der Bewertung herangezogen und Dosierungen bis zu 150 mg zugelassen. Es ist hierbei zu betonen, dass die Titration keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Solriamfetol hat, sondern eher dazu dient, die bestmögliche

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wirksamkeit und Verträglichkeit bei möglichst niedrigster Dosis zu gewährleisten. Aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals wäre die Berücksichtigung der 75 mg und 150 mg Dosis in der Nutzenbewertung adäquat, weil das Titrationsschema erst durch die Zulassungsbehörde formuliert worden ist und nicht in der Zulassungsstudie angelegt war. Die Ergebnisse der Studie 14-003 zeigen, dass kein erhöhtes Risiko hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen in den höheren Dosierungen 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110 ohne Hochtitration von 37,5 mg JZP-110 im Vergleich zu Placebo besteht. Der Zusatznutzen wäre deutlich höher, wenn die Ergebnisse der höheren Dosierungen zur Beurteilung herangezogen würden.

In der Studie 14-003 eingeschlossene OSA-Patienten mussten eine Primärtherapie zur Behandlung der Grunderkrankung OSA durchführen oder zumindest einen Versuch einer Therapie nachweisen. Alle Patienten führten eine Primärtherapie durch oder hatten eine vorhergehende Indikation mit chirurgischem Eingriff zur Behandlung der OSA (ausgenommen ein Patient der 150 mg JZP-110 Gruppe).

Zudem wurden die Studienteilnehmer stratifiziert nach Compliance / Non-Compliance zur OSA-Primärtherapie in die Studienarme randomisiert. Die Teilpopulation der compliant Anwender einer OSA-Primärtherapie entsprechen der vom G-BA geforderten zVT. Daher wird diese Population die primäre Zielpopulation im vorliegenden Dossier darstellen.

Ergänzend wird im Nutzendossier die Gesamtpopulation der OSA-Patienten betrachtet, da Solriamfetol für die Gesamtpopulation eine Zulassung besitzt. Interaktionstests zeigen, dass keine Effektmodifikation durch die compliant / non-compliant Anwendung der OSA-Primärtherapie in den ko-primären Wirksamkeitsendpunkten Epworth Sleepiness Scale (ESS), Schlaflatenzzeit mittels Maintenance of Wakefulness Test (MWT) als auch im sekundären Endpunkt Patient Global Impression of change (PGIc) besteht.

Zum Nachweis der Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol werden ergänzend die Ergebnisse der Studie 14-005 in dem Nutzendossier dargestellt. Mit der offenen, maximal 52-wöchigen, einarmigen Phase 3 Studie 14-005 mit einem 2-wöchigen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Entzugsdesign liegt eine Langzeitstudie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von Solriamfetol mit individueller Titration auf eine Dosis von 75 mg, 150 mg oder 300 mg Solriamfetol bei Patienten mit EDS bei OSA oder Narkolepsie vor. In dem Nutzendossier werden entsprechend dem Indikationsgebiet die Daten der OSA Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie dargestellt.

1.5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie 14-003

In Tabelle 1-7 ist eine Übersicht der wichtigsten Ergebnisse zur Zielpopulation dieses Dossiers, der Population compliant zur OSA-Primärtherapie, aus der Studie 14-003 dargestellt.

Die Wirksamkeit von Solriamfetol wurde in der Studie 14-003 bei Patienten mit EDS bei OSA gegenüber der Behandlung mit Placebo untersucht. In Woche 12 zeigten Patienten in der 37,5 mg und der 150 mg JZP-110 Gruppe im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Verbesserungen des ESS und in allen Dosisgruppen des MWT (ko-primäre Endpunkte). Weiterhin waren im wichtigsten sekundären Endpunkt PGIc in der 75 mg Gruppe und 150 mg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gruppe signifikant mehr Probanden mit einer mindestens minimalen Verbesserung zu Woche 12 im Vergleich zu Placebo festzustellen. Daten zur Sicherheit zeigen das gute Verträglichkeitsprofil von Solriamfetol (siehe Tabelle 1-11).

Tabelle 1-7: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 12 bei Patienten mit OSA (compliant zur OSA-Primärtherapie) in Studie 14-003 (mITT-Population)

Endpunkt	Behandlung	Baseline		Veränderung zu Baseline		Differenz zu Placebo		
		n	Mittelwert (SD)	n	Mittelwert (SD)	LSM (SE)	LSM Differenz (95 % KI)	p-Wert
ESS	Placebo (N=80)	80	15,3 (3,10)	71	-3,2 (4,45)	-3,0 (0,53)		
	37,5 mg JZP-110 (N=39)	39	14,7 (3,10)	35	-5,2 (4,74)	-5,3 (0,76)	-2,4 (-4,2, -0,5)	0,0117
	75 mg JZP-110 (N=42)	42	14,4 (3,22)	38	-4,5 (5,15)	-4,3 (0,73)	-1,3 (-3,1, 0,5)	0,1444
	150 mg JZP-110 (N=80)	80	14,8 (3,32)	73	-7,1 (4,33)	-7,2 (0,53)	-4,2 (-5,7, -2,7)	< 0,0001
MWT	Placebo (N=80)	77	13,20 (7,481)	68	0,80 (11,179)	0,93 (1,233)		
	37,5 mg JZP-110 (N=39)	38	14,91 (8,371)	35	5,20 (10,888)	5,74 (1,741)	4,81 (0,61, 9,00)	0,0248
	75 mg JZP-110 (N=42)	41	13,12 (7,222)	38	9,30 (10,324)	9,32 (1,671)	8,38 (4,30, 12,47)	< 0,0001
	150 mg JZP-110 (N=80)	79	13,52 (7,446)	72	11,16 (10,702)	11,11 (1,211)	10,18 (6,78, 13,58)	< 0,0001
Endpunkt	Behandlung	Probanden mit Verbesserung*		Differenz zu Placebo				
		n	Ja, n (%)	% (95 % KI)		p-Wert		
PGIc	Placebo (N=80)	80	39 (48,8)					
	37,5 mg JZP-110 (N=39)	39	24 (61,5)			12,8 (-6,00, 31,58)	0,1895	
	75 mg JZP-110 (N=42)	42	30 (71,4)			22,7 (5,17, 40,19)	0,0163	
	150 mg JZP-110 (N=80)	80	69 (86,3)			37,5 (24,20, 50,80)	< 0,0001	

ESS = Epworth Sleepiness Scale; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; LSM = Least Squares Mean; Unterschied gegenüber Placebo = LSM-Differenz zwischen der Veränderung gegenüber Baseline von JZP-110 vs. Placebo. Die MWT-Ergebnisse stammen von den ersten 4 MWT-Versuchen; eine positive Veränderung gegenüber Baseline stellt eine Verbesserung der Schlafatenzzeit dar. Auf der ESS stellt eine negative Veränderung gegenüber Baseline eine Besserung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages dar.

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

Langzeit-Daten (ergänzend)

Die Ergebnisse des ESS und PGIC über die Langzeitstudie zeigen, dass die positive Wirkung von Solriamfetol auf die Reduktion der EDS bei individueller Einstellung der Dosis im Trend weiter leicht verbessert wird und über 52 Wochen stabil erhalten bleibt. Die Patienten erreichen Normalwerte der EDS (gemessen am ESS), sodass der Erfolg der Behandlung deutlich messbar ist. Da in der Langzeitstudie auch die Probanden eingeschlossen wurden, die in den Vorläuferstudien 14-003, 14-004 oder 15-004 Placebo erhielten, wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol für die gesamte Studienpopulation über eine Dauer von 52 Wochen gezeigt. Die Daten zur schlafbezogenen Lebensqualität bestätigen zudem die stabile positive Wirkung der Behandlung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) dieser Population.

Die in der Langzeitstudie integrierte 2-wöchige Entzugsphase bestätigt die Wirksamkeit und Sicherheit zusätzlich. Bereits nach einer kurzen Absetzphase verschlechtern sich die Patienten, die Placebo erhielten, hinsichtlich der EDS, im PGIC und der HRQoL, während unter Beibehaltung der Behandlung mit Solriamfetol die Werte stabil bleiben. Die Absetzphase zeigt auch, dass keine Entzugserscheinungen auftreten. Dies bekräftigt die hohe Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung mit Solriamfetol.

Gesamtpopulation der OSA-Patienten (ergänzend)

Im vorliegenden Dossier wird ergänzend zur Teilpopulation der OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie auch die Gesamtpopulation der OSA-Patienten (compliant oder non-compliant) betrachtet.

Eine Übersicht der wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse in der Kategorie Morbidität ist in Tabelle 1-8 dargestellt. Tabelle 1-9 zeigt die wichtigsten Ergebnisse der Gesamtpopulation der Kategorien Lebensqualität und Sicherheit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse zu Woche 12 in der Kategorie Morbidität bei Patienten mit OSA (Gesamtpopulation) in Studie 14-003 (mITT-Population)

Endpunkt	Behandlung	Baseline		Veränderung zu Baseline		Differenz zu Placebo		
		n	Mittelwert (SD)	n	Mittelwert (SD)	LSM (SE)	LSM Differenz (95 % KI)	p-Wert
ESS	Placebo (N=114)	114	15,6 (3,32)	102	-3,3 (4,38)	-3,3 (0,45)		
	37,5 mg JZP-110 (N=56)	56	15,1 (3,53)	49	-5,1 (4,63)	-5,1 (0,64)	-1,9 (-3,4, -0,3)	0,0161
	75 mg JZP-110 (N=58)	58	15,0 (3,51)	54	-5,1 (5,45)	-5,0 (0,62)	-1,7 (-3,2, -0,2)	0,0233
	150 mg JZP-110 (N=116)	116	15,1 (3,37)	106	-7,6 (4,46)	-7,7 (0,44)	-4,5 (-5,7, -3,2)	< 0,0001
MWT	Placebo (N=114)	111	12,58 (7,144)	99	0,23 (10,163)	0,21 (0,997)		
	37,5 mg JZP-110 (N=56)	54	13,58 (8,146)	49	4,64 (10,399)	4,74 (1,418)	4,53 (1,16, 7,90)	0,0086
	75 mg JZP-110 (N=58)	57	12,44 (6,911)	54	9,33 (9,671)	9,08 (1,358)	8,87 (5,59, 12,14)	< 0,0001
	150 mg JZP-110 (N=116)	115	12,54 (7,177)	105	11,14 (10,212)	10,96 (0,973)	10,74 (8,05, 13,44)	< 0,0001
Endpunkt	Behandlung	Probanden mit Verbesserung*		Differenz zu Placebo				
		n	Ja, n (%)	% (95 % KI)		p-Wert		
PGIc	Placebo (N=114)	114	56 (49,1)					
	37,5 mg JZP-110 (N=56)	56	31 (55,4)	6,2 (-9,69, 22,16)		0,4447		
	75 mg JZP-110 (N=58)	58	42 (72,4)	23,3 (8,58, 38,01)		0,0035		
	150 mg JZP-110 (N=116)	116	104 (89,7)	40,5 (29,81, 51,25)		< 0,0001		

ESS = Epworth Sleepiness Scale; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; LSM = Least Squares Mean; Unterschied gegenüber Placebo = LSM-Differenz zwischen der Veränderung gegenüber Baseline von JZP-110 vs. Placebo. Die MWT-Ergebnisse stammen von den ersten 4 MWT-Versuchen; eine positive Veränderung gegenüber Baseline stellt eine Verbesserung der Schlaflatenzzeit dar. Auf der ESS stellt eine negative Veränderung gegenüber Baseline eine Besserung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages dar.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ergänzende Darstellung weiterer Ergebnisse aus den Kategorien Lebensqualität und Sicherheit der Gesamtpopulation aus der Studie 14-003

Domäne Patientenrelevanter Endpunkt	37,5 mg JZP-110 vs. Placebo	75 mg JZP-110 vs. Placebo	150 mg JZP-110 vs. Placebo
	Effektschätzer (95 % KI)		
Lebensqualität			
FOSQ-10	MD = 0,26 (-0,55, 1,08) p = 0,5261	MD = 0,75 (-0,04, 1,55) p = 0,0638	MD = 1,22 (0,57, 1,88) p = 0,0003
SF-36			
Domäne Physiologische Rollenfunktion	LSM = 1,68 (-0,77, 4,12) p = 0,1780	LSM = 3,07 (0,70, 5,44) p = 0,0111	LSM = 3,42 (1,47, 5,36) p = 0,0006
Domäne Allgemeine Gesundheits- wahrnehmung	LSM = 0,34 (-1,77, 2,45) p = 0,7498	LSM = 1,33 (-0,72, 3,37) p = 0,2027	LSM = 2,06 (0,38, 3,74) p = 0,0164
Domäne Vitalität	LSM = 1,41 (-1,47, 4,28) p = 0,3361	LSM = 2,74 (-0,05, 5,53) p = 0,0541	LSM = 4,01 (1,72, 6,30) p = 0,0006
Domäne soziale Funktionsfähigkeit	LSM = 0,87 (-1,62, 3,36) p = 0,4940	LSM = 1,64 (-0,77, 4,06) p = 0,1812	LSM = 2,90 (0,91, 4,88) p = 0,0044
Domäne emotionale Rollenfunktion	LSM = 1,52 (-0,98, 4,02) p = 0,2338	LSM = 1,02 (-1,40, 3,44) p = 0,4087	LSM = 2,28 (0,28, 4,28) p = 0,0252
PCS	LSM = 0,21 (-1,87, 2,28) p = 0,8450	LSM = 0,56 (-1,45, 2,56) p = 0,5867	LSM = 2,07 (0,42, 3,72) p = 0,0140
MCS	LSM = 1,60 (-0,80, 4,00) p = 0,1904	LSM = 1,89 (-0,43, 4,22) p = 0,1097	LSM = 2,05 (0,14, 3,96) p = 0,0354
Sicherheit			
Gesamtrate TEAEs	RR = 0,7509 (0,5734, 0,9832) p = 0,0548	RR = 0,9899 (0,7202, 1,3607) p = 1,0000	RR = 0,6752 (0,5417, 0,8417) p = 0,0004
TEAE nach Schweregrad			
Mild	RR = 0,7976 (0,5201, 1,2231) p = 0,3121	RR = 0,9872 (0,6211, 1,5689) p = 1,0000	RR = 0,6940 (0,4930, 0,9769) p = 0,0428

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Moderat	RR = 0,6374 (0,3326, 1,2213) p = 0,2025	RR = 0,8857 (0,4319, 1,8164) p = 0,8266	RR = 0,5969 (0,3458, 1,0305) p = 0,0690
Schwer	RR = 0,9748 (0,1838, 5,1685) p = 1,0000	RR = 2,0840 (0,2380, 18,2470) p = 0,6618	RR = 0,9832 (0,2518, 3,8392) p = 1,0000
Abbruch wegen TEAE	RR = 0,6499 (0,1504, 2,8086) p = 0,6848	RR = 1,0420 (0,1963, 5,5320) p = 1,0000	RR = 0,7866 (0,2166, 2,8568) p = 0,7475
SUEs	RR = 0,4874 (0,0704, 3,3736) p = 0,5982	RR = 2,6151 (0,1275, 53,6348) p = 0,5471	RR = 1,9664 (0,1807, 21,3927) p = 1,0000
Fatale UEs	NB	NB	NB
<p>ESS = Epworth Sleepiness Scale; FOSQ-10 = Functional Outcomes of Sleep Questionnaire; LSM = Least Squares Mean; MD = Mittlere Differenz; NB = Nicht berichtet; PGIC = Patient Global Impression of change; RR = Relatives Risiko; SF-36 = Short Form 36 Questionnaire; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = Treatment-emergent adverse event; UE = Unerwünschtes Ereignis Fett gedruckt = signifikanter Unterschied</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre OSA-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte	Ja (gering)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie

das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

1.5.3 Ableitung des Zusatznutzens

Die Bewertung des Zusatznutzens basiert auf der maßgeblich für die Zulassung zugrundeliegenden RCT 14-003 und der Bestätigung der Effekte im Rahmen der Langzeitstudie 14-005. Methodisch adäquate und angemessen durchgeführte RCTs liefern für die Bewertung des Effekts einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen und somit zur höchsten Evidenzstufe gehören.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der in der Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT wurde entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements vorgenommen. Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte basierend auf den vorgegebenen Bewertungsbögen und ergab für die Studie 14-003 auf Endpunkt- und Studienebene ein niedriges Verzerrungspotential.

Damit liegen dem Dossier adäquate Daten zugrunde, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol über 12 Wochen zeigen. Mit der ergänzend dargestellten open-label Studie 14-005 werden Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu Solriamfetol vorgelegt, welche die gute Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol über eine Dauer von 52 Wochen bestätigen. Aufgrund der Datenlage wird ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Tabelle 1-11 zeigt die Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse aus der Studie 14-003, welche zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Solriamfetol in der Zielpopulation (Population compliant zur OSA-Primärtherapie) herangezogen werden.

Morbidität

In der Kategorie Morbidität ergeben sich in der Zielpopulation mit den Dosierungen 37,5 mg und 150 mg JZP-110 signifikante Unterschiede im patientenrelevanten Endpunkt ESS im Vergleich von Baseline zu Woche 12 (siehe auch Tabelle 1-7). Responderanalysen mit einer Veränderung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite für den Endpunkt ESS wurden durchgeführt, um zusätzlich die klinische Relevanz der Ergebnisse zu bewerten. Mit einer Dosis von 37,5 mg JZP-110 zu Woche 12 ergibt sich bei Verwendung der 15 % Schwelle im Vergleich zu Placebo ein signifikant höherer Anteil an Probanden, die eine Verbesserung um $\geq 3,75$ Punkte des ESS erfahren. Das reversierte relative Risiko (rRR) zugunsten von JZP-110 37,5 mg beträgt 0,64 (95 % KI 0,43, 0,96). Ausgehend von dieser klinisch relevanten Änderung wird ein geringer Zusatznutzen abgeleitet. Dies ergibt sich daraus, dass es sich bei der EDS um eine schwerwiegende, behandlungsbedürftige Symptomatik trotz optimaler Behandlung mit der Primärtherapie handelt. In der 150 mg JZP-110 Gruppe ergibt sich im Vergleich zu Placebo ebenso ein signifikant geringeres rRR mit 0,46 (95 % KI 0,34, 0,63) zugunsten von Solriamfetol. Die 150 mg Dosis Solriamfetol erreicht in der Population auch eine klinisch relevante Verbesserung, die einem beträchtlichen Zusatznutzen entsprechen würde.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die klinisch relevante Bewertung der Schlafatenzzeit mittels MWT bestätigt die gute Wirksamkeit von Solriamfetol. Der MWT ist als Endpunkt für die Fähigkeit Wachzubleiben in der Schlafmedizin anerkannt und wurde in den Solriamfetol-Studien als primärer Endpunkt erhoben. Bereits mit der kleinsten Dosis Solriamfetol 37,5 mg wird eine signifikante Verbesserung in der Schlafatenzzeit erreicht (siehe Tabelle 1-11). Die Patienten der 37,5 mg JZP-110 Behandlungsgruppe erreichen im Mittel zu Woche 12 eine normale Schlafatenzzeit von 20,33 min (SD 12,10), während in der Placebo-Gruppe weiterhin eine kurze Schlafatenzzeit von im Mittel 14,56 min (SD 11,13) verzeichnet wird. Die untere Grenze einer normalen Schlafatenzzeit wird mit 19,4 min angegeben. Auch mit der 75 mg und 150 mg JZP-110 Dosis wird im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung zu Woche 12 erzielt (jeweils $p < 0,0001$). Die Schlafatenzzeit liegt im Normalbereich mit im Mittel 22,51 min (SD 11,43) mit 75 mg JZP-110 und 24,45 min (SD 11,03) mit 150 mg JZP-110. In der Gesamtschau betätigen diese Daten die Ergebnisse aus dem ko-primären Endpunkt ESS und zeigen die klinisch relevante, dosisabhängige Verbesserung der Schlafatenzzeit und damit der EDS durch eine Behandlung mit Solriamfetol. Ausgehend von der signifikanten Verbesserung der Schlafatenzzeit und dem Erreichen eines Normalwertes unter Therapie mit Solriamfetol wird ein geringer Zusatznutzen abgeleitet.

Die Auswertung des patientenrelevanten Endpunktes PGIC ergibt, dass nach 12 Wochen im Vergleich zur Placebo-Behandlung ein signifikant höherer Anteil der Probanden der 75 mg und 150 mg JZP-110 Gruppe, welche eine mindestens minimale Verbesserung des patientenberichteten Gesundheitszustandes berichtet (75 mg JZP-110 mit rRR = 0,68 [95 % KI 0,51, 0,92; $p = 0,0163$], respektive mit 150 mg JZP-110 mit rRR = 0,57 [95 % KI 0,44, 0,72; $p < 0,0001$], zu verzeichnen ist. Damit wäre für Solriamfetol aufgrund der relevanten Verbesserung des Gesundheitszustandes mit diesen beiden Dosierungen ein geringer (75 mg JZP-110) bzw. beträchtlicher Zusatznutzen (150 mg JZP-110) ableitbar. In der Dosisgruppe 37,5 mg wurde vs. Placebo keine signifikante Verbesserung gemessen.

Lebensqualität

In der Gesamtschau zeigen sich in der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie mit der 150 mg JZP-110 Dosis zu Woche 12 signifikante Unterschiede ($p = 0,0003$) im Vergleich zu Placebo in der schlafbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem FOSQ-10. Es wird eine LSM-Differenz vs. Placebo von 1,22 (95 % 0,57, 1,88) und ein finaler Score von 16,99 Punkten (SD 2,71) zu Woche 12 erzielt. Damit erreichen die Probanden nahezu Normalwerte, die mit 17,41 Punkten angegeben werden und mit einer Verbesserung zu Baseline um 2,90 Punkte (SE 0,29) eine klinisch relevante Verbesserung (MCID 1,8-2,2 Punkte).

Im generischen Fragebogen SF-36v2 zeigen sich die Verbesserung der Lebensqualität in dieser Population in den Domänen physiologische Rollenfunktion, Vitalität und soziale Funktionsfähigkeit. In der Dosisgruppe 150 mg JZP-110 wird im Vergleich zu Placebo jeweils eine signifikante Verbesserung erreicht ($p < 0,05$). Dies gilt auch für die 75 mg JZP-110 Dosisgruppe vs. Placebo in der Domäne Vitalität ($p = 0,0369$). In der Gesamtschau ergibt sich das Bild einer dosisabhängigen Verbesserung der HRQoL der zuvor benannten Domänen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend wäre ausgehend einer bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität ein beträchtlicher Zusatznutzen für die höhere Dosierung abzuleiten.

Sicherheit

Die Analysen zur Sicherheit, hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse) zeigen unter Therapie jeder JZP-110 Dosis im Vergleich zu Placebo kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines UEs. Die TEAEs, die auftraten, waren mit wenigen Ausnahmen von mildem oder moderatem Schweregrad. Die Abbruchrate war in der Zielpopulation mit insgesamt 10 Studienabbrüchern gering. Zudem brachen auch vier Probanden der Placebo-Gruppe die Therapie frühzeitig ab. Ein erhöhtes Risiko unter Solriamfetol-Einnahme jeglicher Dosisgruppe hinsichtlich kardiovaskulärer, psychiatrischer Ereignisse oder Hypersensitivitätsreaktionen konnte nicht ausgemacht werden.

Damit weist Solriamfetol neben der Wirksamkeit auf die Reduktion der EDS und die positiven Effekte auf die Lebensqualität auch eine gute Verträglichkeit auf. Mit diesem Profil ergibt sich eine wirksame und sichere medikamentöse Therapie für OSA-Patienten mit residualer EDS und compliant Nutzung einer OSA-Primärtherapie. Es wird kein Zusatznutzen oder Schaden hinsichtlich der Sicherheit für Solriamfetol abgeleitet.

Tabelle 1-11: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens – Ergebnisse der Studie 14-003 der Population compliant zur OSA-Primärtherapie

Domäne Patientenrelevanter Endpunkt	37,5 mg JZP-110 vs. Placebo	75 mg JZP-110 vs. Placebo	150 mg JZP- 110 vs. Placebo	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (37,5 mg JZP-110)
	Effektschätzer (95 % KI)			
Morbidität				
ESS				
ESS-Responder (15 % Schwelle)	rRR = 0,64 (0,43, 0,96) p = 0,0370	rRR = 0,72 (0,48, 1,10) p = 0,1423	rRR = 0,46 (0,34, 0,63) p < 0,0001	Gering
MWT	LSM Differenz = 4,81 (0,61, 9,00) p = 0,0248	LSM Differenz = 8,38 (4,30, 12,47) p < 0,0001	LSM Differenz = 10,18 (6,78, 13,58) p < 0,0001	Gering
PGIc Responder	rRR = 0,79 (0,57, 1,11) p = 0,1895	rRR = 0,68 (0,51, 0,92) p = 0,0163	rRR = 0,57 (0,44, 0,72) p < 0,0001	Zusatznutzen für 37,5 mg nicht gezeigt
Lebensqualität				
FOSQ-10	LSM = 0,45 (-0,55, 1,45) p = 0,3780	LSM = 0,85 (-0,12, 1,82) p = 0,0844	LSM = 1,20 (0,40, 2,01) p = 0,0035	Zusatznutzen für 37,5 mg nicht gezeigt
SF-36				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Domäne physiologische Rollenfunktion	LSM = 2,21 (-0,74, 5,15) p = 0,1416	LSM = 2,60 (-0,27, 5,47) p = 0,0755	LSM = 2,56 (0,18, 4,93) p = 0,0350	Zusatznutzen für 37,5 mg nicht gezeigt
Domäne Vitalität	LSM = 2,66 (- 0,80, 6,11) p = 0,1317	LSM = 3,57 (0,22, 6,93) p = 0,0369	LSM = 3,68 (0,90, 6,46) p = 0,0096	
Domäne soziale Funktionsfähigkeit	LSM = 2,41 (-0,66, 5,49) p = 0,1237	LSM = 2,50 (-0,49, 5,49) p = 0,1006	LSM = 3,27 (0,79, 5,75) p = 0,0100	
Sicherheit				
Gesamtrate TEAEs	RR = 0,8675 (0,6356, 1,1839) p = 0,4399	RR = 1,2841 (0,8652, 1,9058) p = 0,2666	RR = 0,7886 (0,6161, 1,0094) p = 0,0765	Kein Schaden oder Zusatznutzen
TEAE nach Schweregrad				
Mild	RR = 0,7497 (0,4750, 1,1832) p = 0,2394	RR = 1,5181 (0,8132, 2,8340) p = 0,2249	RR = 0,8706 (0,5787, 1,3097) p = 0,5191	
Moderat	RR = 1,0442 (0,4285, 2,5446) p = 1,0000	RR = 0,8810 (0,3949, 1,9657) p = 0,8050	RR = 0,6265 (0,3346, 1,1729) p = 0,1730	
Schwer	RR = 1,9277 (0,2226, 16,6919) p = 1,0000	RR = 2,1687 (0,2498, 18,8248) p = 0,6562	RR = 0,9639 (0,2495, 3,7234) p = 1,0000	
Abbruch wegen TEAE	RR = 0,9639 (0,1842, 5,0436) p = 0,5952	RR = 2,1687 (0,2498, 18,8248) p = 1,0000	RR = 1,9277 (0,3631, 10,2339) p = 0,4373	
SUEs	RR = 0,9639 (0,0900, 10,3172) p = 1,0000	RR = 2,7246 (0,1337, 55,5405) p = 0,5405	RR = 1,9277 (0,1783, 20,8440) p = 1,0000	
Fatale UEs	NB	NB	NB	
<p>ESS = Epworth Sleepiness Scale; FOSQ-10 = Functional Outcomes of Sleep Questionnaire; LSM = Least Square Mean; MD = Mittlere Differenz; NB = Nicht berichtet; PGIC = Patient Global Impression of change; RR = Relatives Risiko; rRR = reversiertes relatives Risiko;</p> <p>SF-36 = Short Form 36 Questionnaire; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;</p> <p>TEAE = Treatment-emergent adverse event; UE = Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Fett gedruckt = signifikanter Unterschied</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend ist aus der vorliegenden Evidenz aus der RCT 14-003 der Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol bei der Behandlung der EDS bei OSA compliant zur OSA-Primärtherapie aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals belegt und die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol über die Studie 14-005 gezeigt. Ein geringer Zusatznutzen ergibt sich aus der klinisch relevanten Verbesserung der ESS und der signifikanten Verbesserung der Schlafatenzzeit mittels MWT in der Dosisgruppe 37,5 mg JZP-110. Die höheren Dosierungen legen einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten nahe. Die Analyse der UEs ergibt weder einen Schaden noch Zusatznutzen der zugelassenen Dosierungen Solriamfetol in der Kategorie Nebenwirkungen und bestätigt das gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Behandlung mit Solriamfetol. In der Gesamtschau ist ein geringer Zusatznutzen für Solriamfetol abzuleiten, wenn nur die 37,5 mg Dosierung zur Bewertung von Solriamfetol herangezogen wird.

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

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

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

Die Zielpopulation von Sunosi® umfasst OSA-Patienten mit EDS, deren EDS durch eine Primärtherapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte. Gemäß der Zulassung ist die Primärtherapie der OSA während der Behandlung mit Sunosi® beizubehalten. OSA-Patienten mit EDS, bei denen eine OSA-Primärtherapie kontraindiziert ist, sind vom Anwendungsgebiet umfasst.

Bei der OSA (ICD-10 Code G47.31) handelt es sich um eine schlafbezogene Atmungsstörung, bei der es trotz anhaltender Atembemühungen, sowohl zu Episoden mit partiellem Verschluss (Hypopnoe) oder vollständigem Verschluss der oberen Atemwege (Apnoen) kommt. Als Episoden gelten Hypopnoen und Apnoen, die länger als zehn Sekunden anhalten. Ursächlich für die Schlafapnoe ist eine Erschlaffung der Muskulatur der oberen Atemwege, die zu einer Verengung oder vollständigen Blockade des Rachenbereichs führt.

Als Standardtherapie der mittelgradigen bis schweren OSA gilt die Therapie mit CPAP. Jedoch können nicht bei allen Patienten alle Symptome der EDS bei OSA mit der Primärtherapie beherrscht werden. Trotz guter Therapie-Adhärenz leiden 6-6,4 % der OSA-Patienten, weiterhin unter EDS, obwohl sich die EDS bei einigen der Patienten teilweise mit der Primärtherapie verbessert hat. Verbesserungen des AHI korrelieren Studiendaten zufolge nicht oder nur schwach mit Verbesserungen der Schläfrigkeit. Die EDS kann auch persistieren, wenn sich der AHI durch die CPAP-Behandlung normalisiert hat.

Die von residualer EDS betroffenen OSA-Patienten weisen häufig ein klinisches Erscheinungsbild auf, welches neben dem stark belastenden Symptom der Tagesschläfrigkeit vor allem auch von Erschöpfung, einer verminderten Lebensqualität, einer veränderten Wahrnehmung der eigenen Gesundheit und einer eingeschränkten Fahrtüchtigkeit geprägt ist, sodass das alltägliche Leben stark negativ beeinflusst wird. Mit der residualen EDS weiter einhergehende Symptome sind Müdigkeit und Kopfschmerzen am Morgen, eine nicht-erholende Nacht oder unkontrollierbare Einschlafepisoden am Tage.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Auswirkungen einer unbehandelten EDS sind multifaktoriell und belasten neben dem Patienten selbst auch dessen familiäres Umfeld, den Arbeitsplatz und die Gesellschaft stark. Insbesondere die Leistungsfähigkeit und die Emotionen werden durch die Symptomatik der EDS beeinträchtigt. Besonders gefährlich ist die EDS im Straßenverkehr, da OSA-Patienten mit EDS ein 3-7-fach erhöhtes Unfallrisiko für Kraftfahrzeugunfälle aufweisen. Ebenso ist das Risiko für Arbeitsunfälle bei Patienten mit OSA um fast das Doppelte erhöht (OR = 2,18; 95 % KI 1,53, 3,10) und stellt damit ein Sicherheitsrisiko für die Patienten selbst und die Allgemeinheit dar.

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

OSA-Patienten mit residualer EDS bei einer optimierten Standardtherapie weisen einen hohen therapeutischen Bedarf auf. Bis zur Zulassung von Sunosi® gab es keine zugelassene Therapie zur Behandlung der EDS bei OSA. Die Primärtherapie zur Behandlung der OSA kann die initial vorliegende EDS zwar bei den meisten Patienten gut behandeln, dennoch bleibt bei einem kleinen Teil der Patienten eine residuale EDS zurück.

Weitere Optimierungsmöglichkeiten der Therapie sowie Komorbiditäten, die potenziell eine EDS auslösen könnten, werden gemäß dem Therapiealgorithmus der DGSM und von Fietze et al. 2021 in die Diagnostik einbezogen und ggf. entsprechende Maßnahmen ergriffen. Damit handelt es sich bei dieser Patientenpopulation, die trotz dieser Maßnahmen weiterhin eine EDS aufweisen, im Endeffekt um eine austherapierte Patientenpopulation ohne Behandlungsalternative. Es ist davon auszugehen, dass der Großteil dieser Patientenpopulation bisher nicht behandelt wird.

OSA-Patienten mit der schwerwiegenden Symptomatik der residualen EDS, die aufgrund der hohen Compliance zur Primärtherapie hinsichtlich einer Behandlung der OSA austherapiert sind, sind aufgrund der umfassenden Einschränkungen ihres Alltags und der Lebensqualität dringend behandlungsbedürftig.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre OSA-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte	15.959 - 23.778

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Für das Anwendungsgebiet von Solriamfetol „Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre OSA-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte“ wird im Modul 4 des Herstellerdossiers anhand der Daten aus der für die Nutzenbewertung herangezogenen RCT 14-003 im Vergleich von Solriamfetol zur zVT „optimierte Standardtherapie“ der Nutzen und Zusatznutzen ausgehend der Population der compliant-Anwender der OSA-Primärtherapie von Solriamfetol dargelegt.

Im Vergleich zur zVT zeigt sich für Solriamfetol in der Zielpopulation ein geringer Zusatznutzen durch einen Vorteil im Ansprechen auf die Therapie hinsichtlich der klinisch relevanten Verbesserung der residualen EDS gemessen am ESS-Score und der signifikanten Verbesserung des MWT mit der zugelassenen Dosierung von 37,5 mg Solriamfetol. Bei Betrachtung der höheren Dosierung 150 mg, auf die aufgrund der fehlenden Titration verzichtet wurde, würde sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ergeben. Die Analyse der UEs ergibt weder ein Schaden noch Nutzen aller zugelassenen Solriamfetol Dosierungen in der Domäne Sicherheit und bestätigt das gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Behandlung mit Solriamfetol.

Die Zielpopulation von Sunosi® umfasst gemäß Herleitung der Prävalenz 18.120 - 26.999 Patienten im Jahr 2020. Der Anteil der Patienten in der GKV beläuft sich auf 88,07 % der deutschen Bevölkerung und beträgt somit 15.959 - 23.778 Patienten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Erwachsene Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre OSA-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte	Erwachsene Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre OSA-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte	Gering ^b	15.959 - 23.778
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Ableitung des Ausmaß des Zusatznutzen aus den Ergebnissen der 37,5 mg JZP-110 Dosis. Bei Betrachtung der höheren Dosis von 150 mg wurde sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ergeben.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre OSA-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte	5.516,96 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Erwachsene Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre OSA-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte	Optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe (CPAP-Therapie)	Erwachsene Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre OSA-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte	1. Jahr: 295,50 – 1.375,00 € ab dem 2. Jahr: 211,00 – 1.350,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

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

Dosierung

Obstruktive Schlafapnoe

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sunosi kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Es liegen nur begrenzte Daten zu älteren Patienten vor. In dieser Patientengruppe ist die Gabe niedrigerer Dosen und eine engmaschige Überwachung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Solriamfetol wird vorwiegend über die Nieren ausgeschieden. Da bei älteren Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer verminderten Nierenfunktion besteht, muss die Dosis unter Umständen entsprechend der Kreatinin-Clearance dieser Patienten angepasst werden.

Nierenfunktionsstörung

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Psychiatrische Symptome

Solriamfetol wurde bei Patienten mit anamnestisch bekannter oder gleichzeitig vorliegender Psychose oder bipolaren Störungen nicht untersucht. Bei der Behandlung solcher Patienten ist

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vorsicht geboten, da psychiatrische Nebenwirkungen auftreten können, die Symptome (z. B. manische Episoden) vorbestehender psychiatrischer Erkrankungen verschlimmern können.

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

Blutdruck und Herzfrequenz

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

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

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

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

Missbrauch

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

Engwinkelglaukom

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

Frauen im gebärfähigen Alter oder deren Partner

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