

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

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

Solriamfetol (Sunosi®)

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.10.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schema der neuroanatomischen und neurochemischen Grundlagen für die Interaktionen zwischen Serotonin (5-HT)-Neuronen und Locus coeruleus (LC)-Noradrenalin (NE)-Neuronen im Hirnstamm	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT	Serotonin
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel
CPAP	Continuous positive airway pressure
D	Dopamin
DA	Dopamin
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
DNRI	Selektiver Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
EDS	Excessive daytime sleepiness (Exzessive Tagesschläfrigkeit)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
ESS	Epworth Sleepiness Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GABA	Gamma-Aminobutyric acid (Gamma-Aminobuttersäure)
GLU	Glutamin
H3-Rezeptor	Histamin-H3-Rezeptor
HA	Histamin
HT	Hydroxytryptamin
IC50	Mittlere inhibitorische Konzentration
ICSD-3	Internationale Klassifikation der Schlafstörungen Version 3
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems version 10
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Ki	Dissoziationskonstante
LC	Locus coeruleus
NREM	Non-Rapid Eye Movement
NE	Noradrenalin
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PZN	Pharmazentralnummer

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

REM	Rapid Eye Movement
UPS	Unterkieferprotrusionschiene
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Solriamfetol
Handelsname:	Sunosi®
ATC-Code:	N06BA14

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16243621	EU/1/19/1408/002	75 mg	28 Stk.
16243667	EU/1/19/1408/007	150 mg	28 Stk.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Solriamfetol wurde am 16. Januar 2020 zugelassen zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) und bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren 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. Es handelt sich somit um zwei Anwendungsgebiete, die durch eine ähnliche Symptomatik, die übermäßige Tagesschläfrigkeit, gekennzeichnet sind [1].

Das Nutzenbewertungsverfahren zu Solriamfetol in der Indikation „Verbesserung der Wachheit und Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie)“ hat bereits im Jahr 2020 stattgefunden [2]. Die Erstattungsfähigkeit von Sunosi® in dem Indikationsgebiet „Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte“ ist seit dem 30.06.2021 gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nach Anpassung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie gegeben [3, 4]. Stimulanzien, zu denen Solriamfetol vom G-BA gezählt wird, sind nach Ziffer 44 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie (gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V) von der Verordnung ausgeschlossen. Ausnahmen zu dem Verordnungsaustritt bestanden vor der letzten Änderung in den Indikationen Narkolepsie und hyperkinetischen Störungen bzw. Aufmerksamkeitsdefizit / Hyperaktivitätsstörungen (im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie).

Die weiteren Ausführungen zum Anwendungsgebiet beziehen sich damit auf die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.

Solriamfetol ist ein Derivat der Aminosäure Phenylalanin und somit eine nicht-amphetaminische Substanz. Solriamfetol wird chemisch beschrieben als (R)-2-Amino-3-phenylpropylcarbamathydrochlorid, ein Phenylalaninderivat mit einem Molekulargewicht von

194,23 Dalton als freie Base und 230,69 Dalton als Hydrochloridsalz. Es handelt sich um einen selektiven Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmemermer [1].

Die Wirksamkeit von Solriamfetol wird durch seine Aktivität als selektiver Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmemermer (DNRI) vermittelt [1]. Für die Monoamine Serotonin, Noradrenalin und Dopamin ist bekannt, dass sie als Neurotransmitter eine wichtige Rolle in der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus und weiterer verschiedener physiologischer Funktionen spielen [5]. Der Mechanismus von Solriamfetol zur Verbesserung der Wachheit bei Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit im Zusammenhang mit obstruktiver Schlafapnoe oder Narkolepsie ist noch nicht vollständig charakterisiert.

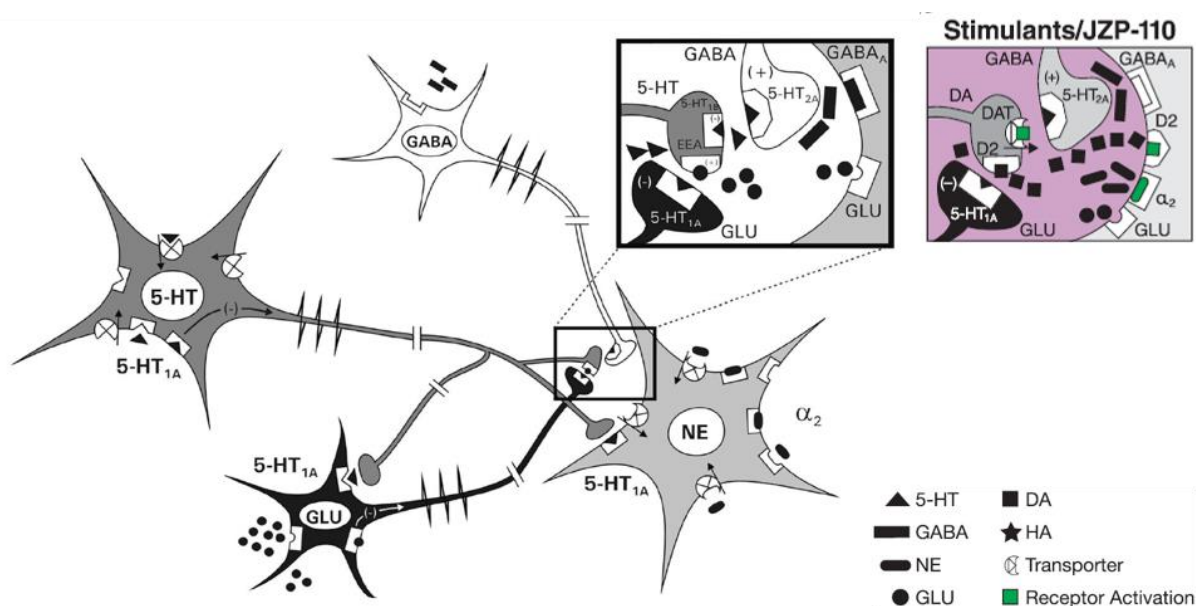


Abbildung 2-1: Schema der neuroanatomischen und neurochemischen Grundlagen für die Interaktionen zwischen Serotonin (5-HT)-Neuronen und Locus coeruleus (LC)-Noradrenalin (NE)-Neuronen im Hirnstamm

LC-NE-Neuronen senden aufsteigende Projektionen an den Kortex, welche die Wachheit fördern und absteigende Projektionen an das Rückenmark, die für die Aufrechterhaltung des Muskeltonus wichtig sind.

Links: Der Hirnstammkreislauf zeigt 5-HT-Neuronen aus dem dorsalen Raphe-Kernen des Hirnstamms sowie Glutamat- und GABA-Projektionen auf den LC, die als Modulatoren der NE-Aktivität dienen. 5-HT übt einen hemmenden Tonus auf die Aktivität der LC-NE-Neuronen aus, und LC-NE-Neuronen liefern einen anregenden Tonus für 5-HT-Neuronen (nicht abgebildet). Glutamat und GABA im LC beeinflussen direkt die NE-Neuronen-Signalisierung durch Modulation des Serotonin-Inputs. Medikamente, die zur Behandlung von Narkolepsie eingesetzt werden, erhöhen die NE-Freisetzung und/oder die Verfügbarkeit mit Veränderungen auf die Aktivität der LC-NE-Neuronen.

Rechts: Amphetamine/Sympathomimetika/JZP-110 (Solriamfetol): Klassische Wachmacher-Medikamente, wie Amphetamine, wirken durch die erhöhte Freisetzung und/oder Wiederaufnahme von NE und DA (je nach Medikament) und steigern dadurch die Aufmerksamkeit und Wachheit. Diese Wirkstoffe können auch die Serotonin-Neuronenaktivität erhöhen und die Aktivität von

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Noradrenalin-LC-Neuronen verringern [6, 7]. Solriamfetol ist von den klassischen Wachmachern (Stimulanzien) abzugrenzen, da es selektiv die Wiederaufnahme von NA und DA hemmt, aber nicht die Ausschüttung dieser Monoamine fördert [8].

Modifiziert nach [6, 7].

Regulation des Schlaf-Wach Rhythmus

Die Schlaf-Wach Regulation wird von speziellen Neuronenpopulationen im Gehirn gesteuert, welche entweder aktivierend (exzitatorisch) oder hemmend (inhibitorisch) wirken (siehe Abbildung 2-1) [9]. Bei der Signalübertragung zwischen Nervenzellen spielen Neurotransmitter eine wichtige Rolle. Die wichtigsten Neurotransmitter sind hierbei unter anderem Noradrenalin (NE), Serotonin (5-HT), Dopamin (DA) und Hypokretin (Orexin) [9].

Im Allgemeinen werden Neurotransmitter von einer Nervenzelle nach Eingang eines elektrischen Signals in den synaptischen Spalt ausgeschüttet, und durch die Bindung der Neurotransmitter an die Rezeptoren der benachbarten Nervenzelle wird das Signal übertragen. Nach der Signalübertragung werden die Neurotransmitter vom präsynaptischen Neuron (der zuerst angeregten Nervenzelle) wieder aufgenommen werden, bis es nach Eingang des nächsten Signals zu einer erneuten Ausschüttung kommt [9, 10].

Die an der Schlaf-Wach Regulation beteiligten Neurotransmittersysteme sitzen hauptsächlich im Hirnstamm (dorsale Raphe-Kerne, Locus coeruleus). Die Neuronen verfügen über Projektionen unterschiedlichen Ausmaßes in andere Hirnareale und unterliegen einer komplexen, wechselseitigen Regulation. [9, 10]. Es ist bekannt, dass Noradrenalin-Neuronen des Locus coeruleus aufsteigende Projektionen an den Kortex senden, welche die Wachheit fördern und absteigende Projektionen an das Rückenmark, die für die Aufrechterhaltung des Muskeltonus wichtig sind [7].

Die Funktion von Serotonin und Dopamin in der Schlaf-Wach Regulation konnte bisher noch nicht komplett aufgeklärt werden. Es wurde gezeigt, dass diese zwei Substanzen ebenfalls vermehrt im Wachzustand ausgeschüttet werden und zur Wachheit beitragen [9]. Hypokretin spielt vermutlich sowohl für die Aufrechterhaltung der Wachheit wie auch des Schlafes, eine übergeordnete Rolle [9].

Die Regulation des Schlaf-Wach Zyklus ist ebenfalls 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 [9, 10]. 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.

Solriamfetol – selektiver Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Die Wachheit-fördernde Wirkung von Solriamfetol wurde in Tiermodellen von Schlafapnoe und Narkolepsie gezeigt. Die parenterale Gabe von Solriamfetol hatte eine deutliche, die Wachheit fördernde Wirkung. Solriamfetol erhöhte die individuellen Dopamin-Spiegel im

Striatum und die Noradrenalin-Spiegel im präfrontalen Cortex. In *in vitro* Modellen konnte nachgewiesen werden, dass Solriamfetol in mikromolekularer Konzentration mit niedriger Affinität spezifisch an Dopamin- und Noradrenalin-Transporter bindet ($K_i = 14,2 \mu\text{M}$ bzw. $3,7 \mu\text{M}$), und die Wiederaufnahme von Dopamin und Noradrenalin ($\text{IC}_{50} = 2,9 \mu\text{M}$ bzw. $4,4 \mu\text{M}$) verhindert, ohne gleichzeitig die Freisetzung dieser Monoamine zu fördern [8].

Zudem weist Solriamfetol keine nennenswerte Bindungsaffinität zu anderen Rezeptoren von Neurotransmittern wie Serotonin, GABA, Adenosin, Histamin, Orexin, Benzodiazepin, muskarinergem Acetylcholin oder nikotinergem Acetylcholin auf. Dies begründet die Kategorisierung als spezifischer DNRI [1]. Durch die Aktivität als spezifischer DNRI unterscheidet sich Solriamfetol von anderen wachheitsfördernden Arzneimitteln, wie z. B. Pitolisant (H3-Rezeptor-Antagonist/Agonist) oder Amphetaminen (klassische Stimulanz).

Solriamfetol wurde von der WHO mit dem ATC-Code N06BA14 in die Gruppe der zentral wirkenden Sympathomimetika kategorisiert [1]. Nach Einschätzung des G-BA wird Solriamfetol den Stimulanzien zugeordnet [11]. Von den klassischen Stimulanzien wie Amphetaminen ist Solriamfetol jedoch deutlich abzugrenzen, da es nicht die Freisetzung von Monoaminen, wie z. B. Dopamin fördert, sondern selektiv die Wiederaufnahme in das präsynaptische Neuron hemmt [8]. Klassische Stimulanzien wirken im Wesentlichen dadurch, dass diese die Freisetzung von Katecholaminen (d. h. Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin) fördern und/oder deren Wiederaufnahme hemmen. Dies erhöht die Konzentration an Dopamin und Noradrenalin im Großhirn und dadurch wird die stark stimulierende Wirkung auf das zentrale Nervensystem entfaltet [12]. Folgend werden die Aufmerksamkeit und Wachheit gesteigert [7]. Klassische Stimulanzien können auch die Konzentration der Katecholamine und die Aktivität von Serotonin-Neuronen im Locus coeruleus erhöhen sowie die Aktivität von Noradrenalin-Neuronen im Locus coeruleus (LC-Neuronen) verringern (siehe Abbildung 2-1). LC-Neuronen sind für etwa 90 % des Noradrenalins im Großhirn verantwortlich und gelten als wichtig für Vermittlung von Wach- und Erregungszuständen [6, 7].

Für Amphetamine wird aufgrund der stimulierenden Wirkung ein hohes Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential angenommen [13]. Solriamfetol zeigte ein geringes Missbrauchspotential, wie auch in einer Studie im Vergleich zur schwachen Stimulanz Phentermin gezeigt werden konnte [8, 14]. Im Unterschied zu klassischen Stimulanzien traten unter Solriamfetol-Anwendung keine unerwünschten Effekte wie Rebound-Insomnie in einer über sechs Monate andauernden klinischen Studie [15] oder Hyperaktivität in Tierstudien auf [8, 14, 16].

Vor diesem Hintergrund fördert Solriamfetol die Wachheit, kann aber nicht als eine typische Stimulanz bezeichnet werden.

Behandlung der residualen Tagesschläfrigkeit bei OSA

Die EDS bis hin zu unfreiwilligem Einschlafen ist das Leitsymptom der obstruktiven Schlafapnoe (OSA). Die OSA zählt wie die Narkolepsie zu den Schlafstörungen (ICD-10 Code

G47.31). Bei dieser schlafbezogenen Atmungsstörung, kommt es trotz anhaltender Atembemühungen, die durch die Entspannung der Rachenmuskulatur hervorgerufen werden, sowohl zu Episoden mit partiellem Verschluss (Hypopnoe) oder vollständigem Verschluss der oberen Atemwege (Apnoen) [17, 18]. Die residuale Tagesschläfrigkeit tritt bei den Patienten trotz einer optimalen Behandlung der Grunderkrankung der obstruktiven Schlafapnoe auf.

Die EDS ist definiert als eine Reduktion der zentralnervösen Aktivierung mit den Kennzeichen verminderte Wachheit, reduzierter Daueraufmerksamkeit und imperativer Einschlafdrang bis hin zum Sekundenschlaf in unangebrachten oder gefährlichen Situationen [19, 20]. Das unfreiwillige, nicht kontrollierbare Einnicken geschieht häufiger, und nicht nur während passiver Tätigkeiten, wie beim Fernsehen, Lesen oder bei Konzertbesuchen, sondern teilweise auch im Straßenverkehr oder am Arbeitsplatz beim Bedienen von Maschinen [17, 20-22]. Aufgrund der EDS ergeben sich bei OSA-Patienten erhebliche physische und kognitive Einschränkungen der Leistungsfähigkeit, Probleme im Beruf, und soziale Beziehungen werden beeinträchtigt [17, 18, 23-25]. Befragte Patienten gaben an, dass der gestörte Nachtschlaf sowohl bei den Patienten als auch bei den Partnern zu Stimmungsschwankungen und Aggressionen führt. Dies kann sich negativ auf die Beziehung auswirken. Weiterhin haben befragte Patienten auf Grund ihrer Müdigkeit häufiger Schwierigkeiten, ihre Emotionen zu zeigen und den Kontakt zu Freunden zu pflegen [24]. Des Weiteren weisen OSA Patienten mit EDS im Vergleich zu Patienten ohne EDS zum Beispiel deutlich häufiger Depressionen sowie kardiovaskuläre Probleme auf [26]. Daraus resultiert eine starke Belastung des Alltags einhergehend mit einer verminderten Lebensqualität [17, 18, 25-29]. Besonders gefährlich erscheint die EDS im Straßenverkehr, da ein 3-7-fach erhöhtes Unfallrisiko bei OSA-Patienten mit EDS besteht [17].

Die EDS ist als das Leitsymptom der OSA nach der ICSD-3 Klassifikation unter anderem Bestandteil der Diagnose einer obstruktiven Schlafapnoe und mitbestimmend für den Schweregrad der Erkrankung [17, 30-32].

Die Behandlung der EDS bei OSA besteht zunächst in der Primärtherapie der OSA. Die Behandlung der EDS ist integraler Bestandteil der Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung OSA, da sich die OSA-Therapie nach dem Schweregrad und nach der klinischen Symptomatik der Erkrankung, insbesondere der Tagesschläfrigkeit, richtet: Das Ziel der Therapie besteht in einem ungestörten Schlaf mit weniger als 15 Apnoe-Ereignissen pro Stunde Schlafzeit; gleichzeitig soll das Auftreten von Tagesschläfrigkeit reduziert oder vermieden werden [17]. Patienten, welche mittels einer Primärtherapie hinsichtlich der Apnoe-Ereignisse gut eingestellt sind, können trotzdem weiterhin unter residualer EDS leiden. Solriamfetol ist die erste zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung der residuale EDS bei OSA [1]. Kürzlich wurde dem Wirkstoff Pitolisant (Ozawade®) ebenfalls eine Zulassung im Anwendungsgebiet erteilt. [33, 34]. Andere Arzneimittel, die zur Behandlung der EDS bei OSA untersucht wurden, besitzen in Deutschland / Europa keine Zulassung mehr in dieser Indikation [35, 36]. Modafinil hatte eine Zulassung zur Behandlung der EDS bei OSA, die jedoch von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im Jahr 2011 zurückgezogen worden ist [37].

Von der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) wird ein Therapiealgorithmus zur Behandlung der OSA empfohlen, der einen multidisziplinären und ganzheitlichen Ansatz zu Grunde legt [17]. Zu den Basismaßnahmen zählen die Minderung der Risikofaktoren wie Übergewicht und Schlafhygiene sowie die Behandlung von internistischen, Hals-, Nasen-Ohren-ärztlichen, psychiatrischen und neurologischen Grunderkrankungen [32, 38-40]. Die Einleitung einer Atemwegs-Überdrucktherapie (Continuous positive airway pressure (CPAP)-Therapie) stellt bei Bestehen einer behandlungsbedürftigen OSA - nach Therapieversuch durch die genannten Lifestyle-Interventionen - zurzeit den Goldstandard zur Behandlung der OSA dar. Mit der CPAP werden durch eine Positivdruckbeatmung die Atemwege offen gehalten und bei den meisten Patienten ist die Therapie hinsichtlich der Behandlung der Apnoen und der EDS auch erfolgreich [17, 41-46]. Bei Unverträglichkeit oder unzureichender Wirksamkeit wird bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) ≤ 30 alternativ eine Behandlung mit Unterkieferprotrusionschienen (UPS) empfohlen [17, 47-49]. UPS sind im Rahmen der GKV mit Beschluss des G-BA vom 20. November 2020 zur Behandlung der OSA in der Zweitlinie, d. h. nach nicht erfolgreichem Versuch einer Überdrucktherapie, nun auch erstattungsfähig [50]. Den Nutzen der Therapie hatte der G-BA basierend auf der Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für die gesamte Population (inklusive schwere OSA), als gegeben erachtet, obgleich die Leitlinie der DGSM eine UPS-Therapie lediglich bei leichter bis mittelgradiger OSA als Alternative empfiehlt [50, 51]. Begründet wurde der Nutzen vom G-BA basierend auf einer Nicht-Unterlegenheit der UPS versus Überdrucktherapie in der Reduktion der Tagesschläfrigkeit und gleichzeitiger Unterlegenheit im AHI [50]. Im Bericht des IQWiG zu diesem Methodenbewertungsverfahren wird die Tagesschläfrigkeit als Leitsymptom der OSA beschrieben und deren Ermittlung mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) als patientenrelevanter Endpunkt (Kategorie Morbidität) eingestuft. In der Gesamtanalyse zeigte sich allerdings kein Anhaltspunkt für einen Effekt der UPS im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung [51, 52]. Das IQWiG bewertet die UPS bezüglich der übermäßigen Tagesschläfrigkeit als nicht-unterlegen gegenüber einer CPAP-Therapie aufgrund von Subgruppenanalysen [51].

Bei einem Großteil der Patienten mit EDS und OSA führt die Standardbehandlung mit CPAP zu einer Reduktion der OSA-Symptomatik und der Symptomatik der EDS. Dennoch verbleibt eine Patientengruppe mit residualer EDS, deren OSA – gemessen am AHI – gut eingestellt ist und für die aktuell keine Behandlungsoption besteht. Der Anteil der Patienten mit EDS trotz adäquater Primärbehandlung der zugrundeliegenden Atemwegsobstruktion wird auf ca. 6 % der OSA Patienten mit OSA-Primärtherapie geschätzt [53, 54].

Bei OSA-Patienten, bei denen trotz effektiver Behandlung der zugrundeliegenden Atemwegsobstruktion mittels CPAP/UPS-Therapie weiterhin Tagesschläfrigkeit vorliegt, wird von der DGSM - nach Ausschluss möglicher anderer Ursachen wie unzureichende Nutzung, Leckagen, andere Schlafstörungen sowie weitere organische oder psychische Ursachen für Tagesschläfrigkeit - die off-label Anwendung von Modafinil empfohlen [17, 55]. Eine Analyse des Off-Label-Use von Modafinil in Deutschland aus den Jahren 2010 und 2011 ergab, dass Modafinil geschätzt zu 30 % off-label verschrieben wurde und davon 20,3 % der Diagnose

OSA (Code G47.31) zuzurechnen waren [56]. Demnach scheint Modafinil im klinischen Alltag trotz der fehlenden Zulassung und der Sicherheitsbedenken angewendet zu werden [17].

Fietze et al. 2021 präsentieren zur Behandlung der residualen EDS bei OSA einen Therapiealgorithmus, der die Behandlung mit Solriamfetol nach Optimierung der CPAP-Therapie und Ausschluss bzw. Behandlung von Komorbiditäten wie z. B. Depression (entsprechend der Empfehlung der DGSM) empfiehlt [17, 21, 57]. Als optimierte Therapie wird die minimale Nutzungszeit einer CPAP-Therapie mit 4 h/ Nacht in mindestens 70 % der Nächte angegeben, sowie die Überprüfung der Maske und oder das Wechseln auf eine andere Therapie (z. B. UPS). Wenn die EDS trotz dieser Optimierung besteht und Komorbiditäten als Ursache ausgeschlossen wurden, wird vor Einleitung einer Therapie eine vom Arzt klare Indikationsstellung für die medikamentöse Therapie, basierend auf Anamnese und spezifischen Fragebögen, empfohlen (ESS, Fragebögen zur Lebensqualität). Nach Abklärung möglicher Ursachen und der klaren Indikationsstellung wird die Einleitung der medikamentösen Therapie mit Solriamfetol oder off-Label mit Modafinil / Armodafinil / Amphetaminen empfohlen [21]. Solriamfetol stellt die erste zugelassene Therapie für dieses Anwendungsgebiet dar und wird von Abad und Guilleminault als überlegen in der Wirksamkeit gegenüber Modafinil / Armodafinil sowie nebenwirkungsärmer als Amphetamin / Metamphetamin beschrieben [58].

Für die Behandlung mit Solriamfetol wird von Fietze et al. entsprechend der Fachinformation eine Startdosis von 37,5 mg empfohlen, wobei diese abhängig vom Ansprechen auf maximal 150 mg / Tag hochtitriert werden kann. Es wird empfohlen, dass der Patient sich nach 4 Wochen Einnahme der von ihm als wirksam empfundenen Dosis erneut beim Schlafmediziner vorstellt und eine standardisierte Dokumentation des Effektes erfolgt [21]. Die eingeleitete Therapie kann eine Dauertherapie darstellen, es sind aber auch einwöchige Auslassversuche aus klinischer Sicht möglich. Die Medikation kann pausiert werden, wenn das Ausmaß der Tagesschläfrigkeit im Verlauf rückläufig sein sollte oder bei bestehender Symptomatik fortgesetzt werden [21].

Für die begrenzte Patientenpopulation der residualen EDS bei OSA bestand vor der Zulassung von Sunosi® keine zugelassene Therapieoption. Im klinischen Alltag wird aufgrund der fehlenden Alternativen Modafinil im „off-label use“ empfohlen und angewendet, was aber aufgrund der aberkannten Zulassung und der von der EMA in diesem Zusammenhang geäußerten Sicherheitsbedenken weder klinisch adäquat noch erstattungsfähig erscheint [17, 37].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“)
[Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].*

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Sunosi [®] wird angewendet zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte	nein	16.01.2020	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten beruhen auf der Fachinformation zu Sunosi[®] (Stand 27. September 2021) [1].

Stimulanzien sind nach Ziffer 44 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie (gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V) von der Verordnung ausgeschlossen. Ausnahmen zu dem Verordnungsaußchluss bestehen in den Indikationen Narkolepsie und hyperkinetischen Störungen bzw. Aufmerksamkeitsdefizit / Hyperaktivitätsstörungen (im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie). Die Erstattungsfähigkeit von Sunosi[®] ist in dem Indikationsgebiet „Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte“ seit dem 30.06.2021 gemäß G-BA Beschluss gegeben [3, 4].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Tabelle 2-4: 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 übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie)	16.01.2020

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten beruhen auf der Fachinformation zu Sunosi® (Stand 27. September 2021) [1].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die allgemeinen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel Sunosi® und die Beschreibung des Anwendungsgebietes erfolgten basierend auf der Fachinformation (Stand 27. September 2021), aktuellen Fachartikeln und Leitlinien. Zu deren Identifikation wurden nicht systematische Literaturrecherchen durchgeführt.

Anhand der aktuellen deutschen Leitlinien und einer Recherche in der AMIce-Datenbank (Zugang über Internetportal des Deutschen Instituts für medizinische Dokumentation und Information [DIMDI]) und der EMA-Homepage wurden in Deutschland zugelassene Wirkstoffe im Indikationsgebiet der Tagesschläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit EDS bei OSA, deren EDS trotz adäquater Primärtherapie der OSA nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte, gesucht.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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 mit Stand 27. September 2021. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sunosi-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 29.09.2021]. 2021

2. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Solriamfetol (Narkolepsie mit und ohne Kataplexie). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4533/2020-11-05_AM-RL-XII_Solriamfetol_D-548_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 26.05.2021]. 2020

3. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 44 Stimulantien vom 15.04.2021. URL: <https://www.g-ba.de/beschlusse/4798/>, [Aufgerufen am: 10.05.2021]. 2021

4. Bundesministerium für Gesundheit, BAnz AT 29.06.2021 B4 - Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 44 Stimulantien vom: 15.04.2021. URL: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?1>, [Aufgerufen am: 01.07.2021]. 2021

5. Wisor, J. P., Nishino, S., Sora, I., Uhl, G. H., Mignot, E. et al. Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *J Neurosci* 2001; 21(5): 1787-94.

6. Szabo, S. T., Blier, P. Functional and pharmacological characterization of the modulatory role of serotonin on the firing activity of locus coeruleus norepinephrine neurons. *Brain Res* 2001; 922(1): 9-20.

7. 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.

8. Baladi, M. G., Forster, M. J., Gatch, M. B., Mailman, R. B., Hyman, D. L. et al. Characterization of the Neurochemical and Behavioral Effects of Solriamfetol (JZP-110), a

Selective Dopamine and Norepinephrine Reuptake Inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 2018; 366(2): 367-376.

9. Unbehau, T., Jähne, A., Riemann, D. Der Zusammenhang zwischen Sucht und Schlaf: Grundlagen der Schlafregulation. *SUCHT - Zeitschrift für Wissenschaft und Praxis / Journal of Addiction Research and Practice* 2013; 59: 17-23.

10. Jones, B. E. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26(11): 578-86.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss, Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-293, Solriamfetol zur Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit bei Erwachsenen mit Narkolepsie und bei Erwachsenen mit onstruktiver Schlafapnoe [Aufgerufen am: 28.04.2020]. 2020

12. Sulzer, D., Sonders, M. S., Poulsen, N. W., Galli, A. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Prog Neurobiol* 2005; 75(6): 406-33.

13. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Fachinformation Elvanse Stand 01/2017. URL: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/74699.pdf, [Aufgerufen am: 26.05.2021]. 2017

14. Carter, L. P., Henningfield, J. E., Wang, Y. G., Lu, Y., Kelsh, D. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the human abuse liability of solriamfetol, a selective dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Psychopharmacol* 2018; 32(12): 1351-1361.

15. Malhotra, A., Shapiro, C., Pepin, J. L., Hedner, J., Ahmed, M. et al. Long-term study of the safety and maintenance of efficacy of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea. *Sleep* 2019.

16. Hasan, S., Pradervand, S., Ahnaou, A., Drinkenburg, W., Tafti, M. et al. How to keep the brain awake? The complex molecular pharmacogenetics of wake promotion. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(7): 1625-40.

17. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung, S3-Leitlinie Nichterholsamer Schlaf/Schlafstörungen– Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-0011_S3_SBAS_2017-08_2_verlaengert_und_Hinweis_Teil-Aktualisierung_2020-07.pdf, [Aufgerufen am: 21.05.2021]. 2017

18. Lurie, A. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. *Adv Cardiol* 2011; 46: 1-42.
19. Koehler, U., Apelt, S., Augsten, M., Dette, F., Jerrentrup, L. et al. [Daytime sleepiness in patients with Obstructive Sleep Apnoea (OSA) - pathogenetic factors]. *Pneumologie* 2011; 65(3): 137-42.
20. American Academy of Sleep Medicine, International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. [Aufgerufen am: 05.03.2019]. 2001
21. Fietze, I., Blum, H.-C., Grüger, H., Käßner, F., Maurer, J. T. et al. Diagnostik und Therapie der residualen Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit therapierter obstruktiver Schlafapnoe. *Somnologie* 2021.
22. Waldman, L. T., Parthasarathy, S., Villa, K. F., Bron, M., Bujanover, S. et al. Understanding the burden of illness of excessive daytime sleepiness associated with obstructive sleep apnea: a qualitative study. *Health Qual Life Outcomes* 2020; 18(1): 128.
23. IQWiG, Obstruktive Schlafapnoe URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/obstruktive-schlafapnoe.html>, [Aufgerufen am: 07.01.2021]. 2015
24. Brostrom, A., Johansson, P., Stromberg, A., Albers, J., Martensson, J. et al. Obstructive sleep apnoea syndrome--patients' perceptions of their sleep and its effects on their life situation. *J Adv Nurs* 2007; 57(3): 318-27.
25. Stepnowsky, C., Sarmiento, K. F., Bujanover, S., Villa, K. F., Li, V. W. et al. Comorbidities, Health-Related Quality of Life, and Work Productivity Among People With Obstructive Sleep Apnea With Excessive Sleepiness: Findings From the 2016 US National Health and Wellness Survey. *J Clin Sleep Med* 2019; 15(2): 235-243.
26. Leger, D., Stepnowsky, C. The economic and societal burden of excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2020; 51: 101275.
27. Reimer, M. A., Flemons, W. W. Quality of life in sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2003; 7(4): 335-49.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

28. Breugelmans, J. G., Ford, D. E., Smith, P. L., Punjabi, N. M. Differences in patient and bed partner-assessed quality of life in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(5): 547-52.
29. Goncalves, M. A., Paiva, T., Ramos, E., Guilleminault, C. Obstructive sleep apnea syndrome, sleepiness, and quality of life. *Chest* 2004; 125(6): 2091-6.
30. Zucconi, M., Ferri, R. ESRS - Sleep Medicine Textbook Chapter B1. Assessment of sleep disorders and diagnostic procedures 2014: 95-109.
31. Sateia, M. J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014; 146(5): 1387-1394.
32. Epstein, L. J., Kristo, D., Strollo, P. J., Jr., Friedman, N., Malhotra, A. et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5(3): 263-76.
33. Europäische Kommission, Ozawade - Centralised - Authorisation EMEA/H/C/005117/0000 am 23 Jul 2021. URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1546.htm>, [Aufgerufen am: 31.08.2021]. 2021
34. EMA (CHMP), Summary of opinion (initial authorisation) - Ozawade (Pitolisant). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-ozawade_en.pdf, [Aufgerufen am: 31.08.2021]. 2021
35. Mason, M., Cates, C. J., Smith, I. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(7): CD011090.
36. Mason, M., Welsh, E. J., Smith, I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(5): CD003002.
37. European Medicines Agency, 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, [Aufgerufen am: 17.09.2019]. 2010

38. Randerath, W. J., Verbraecken, J., Andreas, S., Bettega, G., Boudewyns, A. et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2011; 37(5): 1000-28.
39. Randerath, W. J., Hein, H., Arzt, M. E., Galetke, W., Nilius, G. et al. Konsensuspapier zur Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen bei Erwachsenen. *J. Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin* 2014; 18: 34-52.
40. Qaseem, A., Holty, J. E., Owens, D. K., Dallas, P., Starkey, M. et al. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013; 159(7): 471-83.
41. Bratton, D. J., Gaisl, T., Schlatzer, C., Kohler, M. Comparison of the effects of continuous positive airway pressure and mandibular advancement devices on sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea: a network meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3(11): 869-78.
42. Chai, C. L., Pathinathan, A., Smith, B. Continuous positive airway pressure delivery interfaces for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4): CD005308.
43. Giles, T. L., Lasserson, T. J., Smith, B. H., White, J., Wright, J. et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(3): CD001106.
44. Patel, S. R., White, D. P., Malhotra, A., Stanchina, M. L., Ayas, N. T. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163(5): 565-71.
45. McDaid, C., Griffin, S., Weatherly, H., Duree, K., van der Burgt, M. et al. Continuous positive airway pressure devices for the treatment of obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2009; 13(4): iii-iv, xi-xiv, 1-119, 143-274.
46. McDaid, C., Duree, K. H., Griffin, S. C., Weatherly, H. L., Stradling, J. R. et al. A systematic review of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev* 2009; 13(6): 427-36.
47. Levy, P., Kohler, M., McNicholas, W. T., Barbe, F., McEvoy, R. D. et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15015.

48. Madbouly, E. M., Nadeem, R., Nida, M., Molnar, J., Aggarwal, S. et al. The role of severity of obstructive sleep apnea measured by apnea-hypopnea index in predicting compliance with pressure therapy, a meta-analysis. *Am J Ther* 2014; 21(4): 260-4.
49. Weaver, T. E., Grunstein, R. R. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(2): 173-8.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Unterkieferprotrusionsschiene bei obstruktiver Schlafapnoe. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7084/2020-11-20_MVV-RL_Unterkieferprotrusionsschiene-OA_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 12.04.2021]. 2020
51. IQWiG, Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen - Abschlussbericht Auftrag N18-03. URL: https://www.iqwig.de/download/n18-03_unterkieferprotrusionsschiene-bei-obstruktiver-schlafapnoe_abschlussbericht_v2-0.pdf?rev=186834, [Aufgerufen am: 12.04.2021]. 2020
52. IQWiG, Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen - Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) - Auftrag N18-03. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/n-projekte/n18-03-unterkieferprotrusionsschiene-bei-leichter-bis-mittelgradiger-obstruktiver-schlafapnoe-bei-erwachsenen.9673.html>, [Aufgerufen am: 22.10.2019]. 2019
53. Pépin, J. L., Viot-Blanc, V., Escourrou, P., Racineux, J. L., Sapene, M. et al. Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. *Eur Respir J* 2009; 33(5): 1062-7.
54. , Nilius, G., Kallweit, U., Trümper, D, Vogelmann,T., Schubert, T. Prävalenz, Inzidenz und Charakteristika der CPAP behandelten OSA Patienten mit residualer EDS eine bevölkerungsrepräsentative Krankenkassendaten Studie in Deutschland[Aufgerufen am: 05.11.2020]. 2020
55. Gasa, M., Tamisier, R., Launois, S. H., Sapene, M., Martin, F. et al. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *J Sleep Res* 2013; 22(4): 389-97.
56. Fritze, J. e. a. Psychostimulanzien: Spektrum der Verordnungen und Morbidität. *Psychotherapeut* 2017; 24: 56-62.

57. Stuck, B. A., Arzt, M., Fietze, I., Galetke, W., Hein, H. et al. Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen. *Somnologie* 2020; 24(3): 176-208.

58. Abad, V. C., Guilleminault, C. Solriamfetol for the treatment of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med* 2018.