

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Solriamfetol (Sunosi®)

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd.

Modul 3 C

Verbesserung der Wachheit und Reduktion der exzessiven Tagesschläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre OSA-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte

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

Stand: 01.10.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	39
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	60
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	62
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	63
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	64
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	78
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	78
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	80
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	82
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	84
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	87
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	88
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	89
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	90
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	92
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	92
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	99
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	99
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	100
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	103
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	103
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	103
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	105
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	106

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Typische Symptome der OSA	18
Tabelle 3-2: Symptomatik von OSA-Patienten mit residualer EDS	21
Tabelle 3-3: Übersicht der Prävalenz der OSA aus unterschiedlichen Quellen.....	41
Tabelle 3-4: Übersicht der Prävalenz der OSA mit EDS aus europäischen Studien	45
Tabelle 3-5: Krankenkassendaten zur Verordnung von CPAP-Therapiegeräten.....	47
Tabelle 3-6: Übersicht der Studien zur Therapie-Adhärenz und Compliance von OSA-Patienten in Europa	51
Tabelle 3-7: Prävalenz der EDS bei OSA trotz Primärtherapie	54
Tabelle 3-8: Kennzahlen zur Prävalenz der EDS bei OSA.....	55
Tabelle 3-9: Berechnung der Prävalenz der Erkrankung im relevanten Indikationsgebiet von Solriamfetol.....	56
Tabelle 3-10: INeK Datensatz aus 2019 mit Hauptdiagnose G47.31 (OSA), ≥ 18 Jahre, geordnet nach Prozedur	57
Tabelle 3-11: Abrechnungsdaten zur Polysomnographie aus dem ambulanten Bereich aus dem Jahr 2019	58
Tabelle 3-12: Herleitung der Inzidenz der Zielpopulation.....	59
Tabelle 3-13: Vorausberechnung der Prävalenz der Zielpopulation von Solriamfetol.....	60
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	61
Tabelle 3-15: Berechnung der Prävalenz der Erkrankung im relevanten Indikationsgebiet von Solriamfetol.....	62
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	62
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	80
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	83
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	85
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	86
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	86

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	87
Tabelle 3-25: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans.....	102
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	105

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Lebensqualität bei behandelten Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA)	22
Abbildung 3-2: SF-36 gesundheitsbezogene Lebensqualitätsmessungen nach OSA-Status, kontrolliert für Kovariaten	23
Abbildung 3-3: WPAI nach OSA-Status, kontrolliert für Kovariaten	24
Abbildung 3-4: Therapiealgorithmus zur Behandlung von Patienten mit OSA gemäß der S3-Leitlinie der DGSM	32
Abbildung 3-5: ESS; Subgruppenanalyse hinsichtlich Vergleichsintervention.....	35
Abbildung 3-6: Algorithmus zur Behandlung der residualen Tagesschläfrigkeit (rEDS) bei Patienten mit therapierter obstruktiver Schlafapnoe (OSA).....	38
Abbildung 3-7: Diagnostikschema zur Identifizierung von OSA-Patienten mit residualer EDS.	52

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
APAP	Auto Continuous Positive Airway Pressure
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ATC	Anatomisch Therapeutisch Chemisch
BMI	Body-Mass-Index
BUB-Richtlinie	Richtlinien zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Continuous positive airway pressure
CGIs	Clinical Global Impressions Scale of Severity
DDD	Daily defined dose
DGPPN	Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDS	Excessive daytime sleepiness / Übermäßige Tagesschläfrigkeit
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EPAR	European Public Assessment Report
ESS	Epworth Sleepiness Scale
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
HTA	Health Technology Assessment
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung

IU	International Unit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MACE	Major adverse cardiovascular event
MAO	Monoaminoxidase
MCS	Mental Component Summary
MSLT	Multipler Schlaflatenztest
MWT	Multipler Wachbleibetest
OCST	Out-of-Centre-Schlaftests
ODI	Sauerstoff-Entsättigungsindex; Oxygen Desaturation Index
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSAS	Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
PAP	Positive airway pressure
PASS	Prospektive, nicht-interventionelle Sicherheitsstudie nach der Zulassung
PGIc	Patient Global Impression of change
PSG	Polysomnographie
PSUR	Periodic Safety Update Reports
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PCS	Physical Component Summary
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RERA	Respiratory effort related arousal
RMP	Risikomanagement-Plan
RDI	Respiratory disturbance index
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
UPS	Unterkieferprotrusionsschne
WIdO	Wissenschaftlichen Instituts der AOK
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment General Health
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Sunosi® wurde am 16.01.2020 von der Europäischen Kommission in den Indikationsgebieten Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) und bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS –

Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie (CPAP, continuous positive airway pressure) nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte, zugelassen [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 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 Verordnungsausschluss bestanden vor der letzten Änderung in den Indikationen Narkolepsie und hyperkinetischen Störungen bzw. Aufmerksamkeitsdefizit / Hyperaktivitätsstörungen (im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie).

Der Beschluss des G-BA zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 44 Stimulantien vom 15.04.2021 lautet wie folgt:

„I. In Anlage III Nummer 44 „Stimulantien, z. B. Psychoanaleptika, Psychoenergetika, coffeinhaltige Mittel“ wird in der Spalte „Arzneimittel und sonstige Produkte“ nach dem ersten Spiegelstrich folgender Spiegelstrich eingefügt:

"- ausgenommen zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine optimierte OSA-Therapie, wie z. B. mittels CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte. Die Behandlung der Primärerkrankung OSA ist beizubehalten" “ [3]

Die vorliegende Dossierkodierung Modul 3C bezieht sich daher auf die Indikation Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei Erwachsenen mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.

Als zVT wurde die vom G-BA ermittelte „optimierte Standardtherapie“ gewählt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 29. Mai 2019 fand in der Geschäftsstelle des 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) [5, 6]. 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.

Die Bestimmung der zVT erfolgte basierend auf systematischer Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation. 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 (CPAP). Des Weiteren werden Lebensstilanpassungen (z. B. Maßnahmen zur Gewichtsreduktion) empfohlen.“ [5]

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 „zweckmäßige Vergleichstherapie“ beim G-BA beantragt. Nach Anraten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wurde das Anwendungsgebiet von Solriamfetol bezüglich der OSA wie folgt geändert:

Sunosi® wird zugelassen zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion der exzessiven Tagesschläfrigkeit bei Erwachsenen mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) und bei Erwachsenen 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 [1]. Jazz Pharmaceuticals nahm auf Grund des modifizierten Anwendungsgebietes eine zweite Beratung durch den G-BA in Anspruch, da die Auffassung vertreten wird, dass die ursprünglich vorgeschlagene zVT nicht in Übereinstimmung mit der OSA-Zielpopulation von Solriamfetol steht.

Das zweite Beratungsgespräch fand am 17.02.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin statt (G-BA Beratungsanforderung 2019-B-293) [6, 7].

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)“ [7].

In dem Dossier wird entsprechend der vom G-BA bestimmten zVT eine Überprüfung der vorliegenden Studiendaten auf eine Verwendung einer optimierten Standardtherapie in der für die Zulassung maßgeblich herangezogenen Studie 14-003 vorgenommen.

In der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, 12-wöchigen Phase 3 Studie 14-003 wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Solriamfetol bei OSA-Patienten mit EDS bei OSA untersucht. Die Patienten wurden zu 5 parallelen Gruppen mit Zuteilungsverhältnis 1:1:2:2:2 (37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg Solriamfetol, Placebo) randomisiert und nach einer compliant-Anwendung oder non-compliant Anwendung der OSA-Primärtherapie stratifiziert. Für die Einteilung in die Gruppe compliant musste der Patient eine adäquate Positive airway pressure (PAP)-Nutzung (≥ 4 Stunden/ Nacht und $\geq 70\%$ der Nächte, d. h. ≥ 5 von 7 Tagen/Woche), Nutzung einer oralen Vorrichtung (z. B. Unterkieferprotrusionsschiene [UPS]) in der gleichen Frequenz oder eine erfolgreiche Operation zur Behandlung der OSA nachweisen. Als non-compliant wurden solche Patienten angesehen, welche die zuvor genannten Kriterien nicht erfüllten. Probanden ohne gegenwärtige primäre OSA-Therapie oder einer chirurgischen Intervention in der Vorgeschichte mussten die Anwendung einer primären OSA-Therapie mindestens 1 Monat lang versucht haben, wobei mindestens eine Anpassung der Therapie dokumentiert sein musste [8]. Eine Nutzungszeit von mindestens 4 h/Nacht entsprechen dem Standard für die minimal nötige Therapieadhärenz zur OSA-Primärtherapie, da sich hier signifikante klinische Vorteile für den Patienten zeigten [9, 10]. Ziel der OSA-Primärtherapie ist nach der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (DGSM) und den Vorgaben des zur Diagnostik der OSA international anerkannten und verwendeten International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) das Erreichen eines ungestörten Schlafes mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von < 15 Ereignissen pro Stunde Schlafzeit ohne Symptome von Tagesschläfrigkeit [11]. Der AHI gibt die Anzahl der Ereignisse einer Apnoe (vollständiger Verschluss der Atemwege) oder Hypopnoe (partieller Verschluss der Atemwege) pro Stunde Schlafzeit an und wird maßgeblich zur Diagnose einer OSA herangezogen [11]. Zusammen mit der klinischen Symptomatik und der Komorbiditäten wird der AHI zur Einteilung der Schweregrade zu Grunde gelegt. Ab einem AHI $> 15/h$ und $< 30/h$ wird die Schlafapnoe als mittelgradig, ab einem AHI $> 30/h$ als schwer eingestuft [11]. In der Population der Patienten, die sich compliant in Bezug auf die Anwendung der Primärtherapie in der Studie 14-003 verhalten, sind die Optimierungsmöglichkeiten der OSA-Primärtherapie ausgereizt. Zum einen wurde eine minimale Nutzungszeit und 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 [12]. Damit ist das Therapieziel zur Behandlung der zugrundeliegenden OSA nach den Kriterien der DGSM erreicht. Dennoch sind bei den Patienten nach wie vor Symptome der exzessiven Tagesschläfrigkeit 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 [8, 12]. Folglich entspricht die Population der Patienten, die sich compliant zur OSA-Primärtherapie verhalten der Studie 14-003, 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 (z. B. Gewichtsreduktion, Schlafhygienemaßnahmen, Einfluss von Alkoholkonsum) 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 [11, 13]. Damit haben alle Patienten mit einer Primärtherapie / Operation zur Behandlung der OSA mögliche Lebensstilanpassungen als Teil des Therapiealgorithmus bereits durchlaufen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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.

Eine Analyse der Baseline Nutzung der OSA-Primärtherapie der gesamten Studienpopulation der Studie 14-003 ergab, dass alle Patienten (ausgenommen 1 Proband) mit einer OSA-Primärtherapie versorgt waren oder eine Operation zur Behandlung der OSA erhalten hatten. Die Studienpopulation war, wie im vorherigen Abschnitt erläutert, stratifiziert nach Compliance / Non-compliance zur OSA-Primärtherapie [8]. Patienten, die eine Primärtherapie aufgrund von Kontraindikationen nicht erhalten können, sind vom Anwendungsgebiet von Solriamfetol umfasst [1].

Hinsichtlich der Gesamtpopulation der Studie 14-003 lässt sich zeigen, dass in Bezug auf die primären Endpunkte Veränderung des Epworth-Sleepiness Scale Gesamtscore (ESS) und Reduktion der Schlafatlenzzeit, ermittelt mittels multiplen Wachbleibetest (MWT) sowie des

sekundären Endpunktes Patient Global Impression of change (PGIc) kein statistischer Unterschied zwischen den stratifizierten Populationen von compliant / non-compliant OSA-Patienten besteht [12]. Solriamfetol reduziert in beiden Teilpopulationen im Vergleich zu Placebo signifikant die subjektiv empfundene Tagesschläfrigkeit und erhöht die objektiv ermittelte Wachbleibefähigkeit, sowie den vom Patienten-berichteten Gesundheitszustand [12].

Im Modul 4C stellt Jazz Pharmaceuticals aufgrund der gleichen Effekte in beiden Populationen ergänzend die Daten für die Gesamtpopulation im Vergleich zu Placebo dar, um einen Überblick über die Studienergebnisse zu präsentieren. Darüber hinaus werden entsprechend der durch den G-BA bestimmten zVT und der Studienpopulation im Modul 4C auch die Ergebnisse der Teilpopulation der OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie dargestellt. Diese Teilpopulation wird zur Bestimmung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Solriamfetol herangezogen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation zu Sunosi® mit Stand 27.09.2021 und den Niederschriften der beiden Beratungsgespräche vom 29.05.2019 (2019-B-065) und 17.02.2020 (2019-B-293). Weitere Informationen zu Sunosi® wurden dem klinischen Studienreport der Studie 14-003 entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. European Medicines Agency, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Sunosi 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: 29.06.2021]. 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/beschluesse/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. Gemeinsamer Bundesausschuss, Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-065, Solriamfetol zur Behandlung der exzessiven Schläfrigkeit [Aufgerufen am: 24.07.2019]. 2019
6. Gemeinsamer Bundesausschuss, Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>, [Aufgerufen am: 27.05.2021]. 2021
7. 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
8. Jazz Pharmaceuticals, Clinical Study Report 14-003 A Twelve-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Parallel-Group, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Obstructive Sleep Apnea (OSA) [Aufgerufen am: 27.05.2021]. 2017
9. 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.
10. Fietze, I., Blum, H.-C., Gröger, H., Käßner, F., Maurer, J. T. et al. Diagnostik und Therapie der residualen Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit therapierter obstruktiver Schlafapnoe. Somnologie 2021.
11. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung, S3-Leitlinie Nichterholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-001l_S3_SBAS_2017-

08_2_verlaengert_und_Hinweis_Teil-Aktualisierung_2020-07.pdf, [Aufgerufen am: 27.05.2021]. 2017

12. Jazz Pharmaceuticals, Zusätzliche Analysen Studie 14-003 [Aufgerufen am: 27.05.2021]. 2020

13. 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.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Überblick über die Erkrankung

Obstruktive Schlafapnoe

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) zählt zu den Schlafstörungen und wird mit dem ICD-10 Code G47.31 klassifiziert. Bei dieser Erkrankung 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 [1, 2].

Verlauf und Symptomatik

Der natürliche Krankheitsverlauf der OSA ist durch einen kontinuierlichen pathophysiologischen Prozess gekennzeichnet, bei dem der obere Atemweg - hauptsächlich der Rachen - einen hohen Widerstand gegen Luftströmungen aufweist. Es wird angenommen, dass die Dysfunktion initial asymptomatisch ist oder sich als Schnarchen manifestiert. Mit zunehmendem Alter, Gewichtszunahme und weiteren Risikofaktoren steigt die Kollapsibilität der oberen Atemwege. Von den Patienten werden zumeist vermehrtes Schnarchen und nächtliche Atemaussetzer berichtet [3]. Die Inzidenz der OSA steigt zwischen dem 35. und 65. Lebensjahr an; die meisten Patienten präsentieren sich initial zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr [1, 4]. Ohne Behandlung entwickeln OSA-Patienten im weiteren Verlauf kardiovaskuläre Komorbiditäten, welche in einem vorzeitigen Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse enden können [3].

Das weit verbreitete und führende klinische Symptom der OSA ist die übermäßige Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness, EDS) bis hin zu unfreiwilligem Einschlafen [1, 5]. Die EDS ist definiert als überwältigende Schläfrigkeit tagsüber, welche sich in einer erhöhten Einschlafneigung, einem unwiderstehlichen Schlafbedürfnis bis hin zu unkontrollierbaren Einschlafattacken in unangebrachten oder gefährlichen Situationen manifestiert [4, 6-8]. Die EDS lässt sich von einfacher Müdigkeit deutlich abgrenzen. Die Müdigkeit wird als subjektives Gefühl von Erschöpfung und Mattigkeit mit Einschränkung der motorischen und physischen Funktion beschrieben. Patienten mit verstärkter Müdigkeit zeigen aber keine Monotonieintoleranz und Tagesschlafepisoden [6]. Das im Rahmen der EDS plötzlich auftretende, unfreiwillige Einnicken ist häufig während passiver Tätigkeiten, wie beim Fernsehen, Lesen oder bei Konzertbesuchen zu beobachten. Bei extremer Schläfrigkeit kann der Patient beim aktiven Unterhalten, Essen, Gehen oder Fahren einschlafen. Der Schlaf ist in der Regel nicht erfrischend und kann beim Erwachen von dumpfen Kopfschmerzen begleitet werden. Die Intensität der Schläfrigkeit kann jedoch stark variieren; einige Patienten mit schwerem obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom weisen eine minimale Schläfrigkeit auf, während andere Patienten mit leichter Apnoe eine starke Schläfrigkeit aufweisen können [4].

Außerdem schnarcht die Mehrzahl der Menschen mit OSA (50 - 95 %) aufgrund der blockierten Ein- und Ausatmung laut und es treten im Schlaf Erstickungs-, Schnupf- oder Schnappgeräusche auf, wenn die Atmung wieder aufgenommen wird [1, 8-10]. Während dieser Atempausen kommt es zu einer partiellen Hypoxie. Der Körper wird nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt; eine Absenkung des Pulses und Blutdrucks tritt auf. Aufgrund der partiellen Sauerstoffunterversorgung wird ein Aufweckreiz ausgelöst, es kommt zu kurzen Aufweckreaktionen, so genannten „Arousals“. Betroffene erwachen plötzlich, manchmal mit Herzrasen und Luftnot. Bei wiederholtem Auftreten der Arousals kommt es zu Durchschlafschwierigkeiten; mit dem fehlenden Tiefschlaf geht eine inadäquate Erholung einher [1, 8, 9]. Die meisten Patienten bemerken die während des Schlafs auftretenden Symptome nicht, einige Patienten wachen aber mit Halsschmerzen oder einem trockenen Mund auf [9]. Nach dem Erwachen fühlen sich die Patienten in der Regel nicht erholt und können Symptome wie Orientierungslosigkeit, Benommenheit, mentale Trägheit und mangelnde Koordination beschreiben [4]. Während der Wachperioden können bei den Betroffenen weitere (Folge-) Symptome wie Erschöpfung, Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung, Impotenz, Persönlichkeitsveränderungen, depressive Störungen sowie automatisches Verhalten auftreten. Zudem klagen OSA-Patienten über Symptome wie nächtliche Palpitationen, Nachtschweiß, häufiges Wasserlassen, Enuresis, nächtlichem gastroösophagealer Reflux oder starken Kopfschmerzen während der Nacht oder am Morgen (siehe auch Tabelle 3-1) [8-10].

Tabelle 3-1: Typische Symptome der OSA

Daten entnommen aus [1, 10]

Klinische Symptome	Prävalenz, %
Exzessive Tagesschläfrigkeit, Fatigue oder nicht-erholsamer Schlaf	73 – 90
Schnarchen	50 - 95
Beobachtete Atempausen, Erstickungsgeräusche oder Keuchen während des Schlafs	10 – 15
Nächtliches Wasserlassen (Nykturie); ≥ 2-mal pro Nacht	30
Nächtlicher gastroösophagealer Reflux	50 – 75
Morgendliche Kopfschmerzen	12 - 18

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Sunosi® umfasst OSA-Patienten mit EDS, deren EDS durch eine Primärtherapie (wie z. B. eine CPAP-Therapie) 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 [11].

EDS bei OSA und deren Ursachen

Trotz adäquater Behandlung der zugrundeliegenden Atemwegsobstruktion mit dem zurzeit verwendeten Goldstandard zur Therapie - der Überdrucktherapie mittels CPAP - ist bei einem Teil der Patienten die Tagesschläfrigkeit persistierend (residual). Bekannte Ursachen können die bei OSA auftretenden Komorbiditäten wie Restless Leg Syndrom, Depression oder Narkolepsie sein [12, 13]. Basierend auf einer französischen Kohortenstudie sind bei einem Anteil von ca. 6 % der von residualer EDS betroffenen OSA-Patienten, die compliant zu einer OSA-Primärtherapie sind, diese Komorbiditäten jedoch als Ursache für die EDS auszuschließen [14].

Aktuell wird diskutiert, dass oxidative Hirnschäden durch die intermittierende Hypoxie eine mögliche Ursache der residualen EDS sein könnten. Durch die bei OSA auftretenden typischen wiederholten Apnoen und Hypopnoen kommt es während des Schlafs zu intermittierender Hypoxie, Hyperkapnie, Erregung des kortikalen und sympathischen Nervensystems und zu Schlaffragmentierung [15]. In Studien mit OSA-Patienten konnten strukturelle Veränderungen des Gehirns mit Verlust der grauen und Veränderung der weißen Substanz nachgewiesen werden [15, 16]. In Mausmodellen mit intermittierender Hypoxie wurden oxidative Schäden in

spezifischen neuronalen Systemen festgestellt [17]. Daher wird in der Fachwelt diskutiert, dass die intermittierende Hypoxie zu Hirnschäden führen könnte, die sich symptomatisch in einer residualen EDS zeigen. Die bei unbehandelter OSA langjährige nächtliche Hypoxämie kommt aber vermutlich nicht als einzige Ursache für die EDS in Frage, da auch jüngere CPAP-Patienten mit milder/moderater OSA an EDS leiden können [18].

Nach Javaheri et al. 2020 werden als weitere pathophysiologische negative Folgen Veränderungen in denjenigen Bereichen des Gehirns berichtet, wo sich Neuronen befinden, die die Wachheit fördern. Dazu zählen der Hirnstamm, der Hippocampus, das basale Vorderhirn, der Locus coeruleus und die ventrale periaquäduktale graue Substanz [13]. Es wurde gezeigt, dass die intermittierende Hypoxämie zudem zu einer Beeinträchtigung der Wirksamkeit des Schlafhormons Melatonin, von Orexin, vom Tumornekrosefaktor-alpha, den histaminhaltigen Zellkörpern und zu Veränderungen des Mikrobioms führt [13, 18]. Gesamthaft bewirkt dies die Ausschüttung von Zytokinen und Entzündungsmarkern, die Einfluss auf die Tagesschläfrigkeit haben könnten [18]. Diese Pathomechanismen wirken sich interindividuell unterschiedlich aus, was unter anderem an der Schlafstruktur erkennbar ist [18]. Eine hohe Schläfrigkeit korreliert mit einer verminderten langsamwelligen Aktivität („slow wave activity“), wenig K-Komplexen im Schlafstadium 2 (Non-rapid eye movement Schlaf) und einer verlängerten Einschlaf latenz [18]. K-Komplexe treten zusammen mit sogenannten Schlafspindeln typischerweise im Schlafstadium 2 auf und bezeichnen eine prominente Wellenform im Elektroenzephalogramm (in K-Form), welche spontan auftreten können oder durch Stimuli ausgelöst werden können. Das Auftreten von K-Komplexen wird zusammen mit den Schlafspindeln als Marker zum Eintritt des Schlafs herangezogen. In der Fachwelt wird diskutiert, dass K-Komplexe durch Aufweckreaktionen („Arousals“) bedingt sein könnten, da externe oder interne Stimuli diese auslösen und oft von einer Aufweckreaktion gefolgt sind [19, 20]. Weitere Einflussfaktoren für die Entwicklung einer EDS, wie genetische Einflüsse (HLA-Allel DQB1*0602) oder die ethnische Herkunft, scheinen ebenfalls einen Effekt zu haben und werden in der Fachwelt diskutiert [13, 18].

Klinisches Bild

Nicht alle Symptome der EDS bei OSA können bei allen Patienten mit der Primärtherapie (CPAP-Therapie), beherrscht werden. Trotz guter Therapie-Adhärenz leiden 6-6,4 % der OSA-Patienten, weiterhin unter EDS, obwohl sich die Tagesschläfrigkeit gemäß ESS (Epworth Sleepiness Scale) bei einigen der Patienten teilweise mit der Primärtherapie verbessert hat. Verbesserungen des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), ein Parameter für den Schweregrad einer OSA, 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 [21-25].

OSA-Patienten mit residualer Tagesschläfrigkeit weisen im Durchschnitt einen ESS-Score von 14-16 Punkten trotz compliant Anwendung einer Primärtherapie auf, was einem moderaten bis schweren Grad der EDS entspricht [26, 27]. Objektive Tests der Schläfrigkeit mittels Multiplen

Schlaflatenztest (MSLT) bestätigen die erhöhte Einschlafneigung dieses Patientenkollektives [27, 28]. Werli et al. zeigen für OSA-Patienten mit EDS und Primärtherapie, dass, gemessen am Clinical Global Impressions Scale of Severity (CGIs), 60 % moderat und 20 % mittel- bis schwergradig betroffen sind. Da die Patienten bereits eine Primärtherapie erhalten, wäre der Schweregrad der Erkrankung ohne Primärtherapie als viel stärker und schwerwiegender einzuschätzen. Es wurde gezeigt, dass die residuale EDS mit einem höheren ESS-Score und einem geringeren RDI (respiratory disturbance index) bei der initialen Untersuchung einhergehen [14, 23, 29]. Pepin et al. 2009 berichten aus einer französischen Kohortenstudie (n = 502), dass OSA-Patienten mit residualer EDS (n = 60) einen deutlich höheren ESS-Score bei Diagnose aufweisen mit ESS = 16 (SD 5) vs. Patienten ohne residuale EDS mit ESS = 12 (SD 5; $p < 0,001$) [14]. Ähnliche Ergebnisse werden aus der Studie von Gasa et al. 2013 berichtet [23]. Folgend handelt es sich um eine Patientenpopulation mit einer schwerwiegenden Symptomatik [18, 28]. Dies lässt sich auch anhand des klinischen Bildes zeigen, welches im Folgenden erläutert wird.

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 [18, 30].

Mit der schwerwiegenden Symptomatik der EDS gehen bei vielen dieser Patienten weitere Symptome wie Müdigkeit und Kopfschmerzen am Morgen, eine nicht-erholsame Nacht oder Nickerchen am Tage einher, die bei behandelten OSA-Patienten ohne residuale EDS und gesunden Kontrollen signifikant weniger auftreten [27]. So fühlen sich mehr als die Hälfte der Patienten mit residualer EDS nicht erholt nach dem Schlaf, sind beim Aufwachen müde und weisen morgendliche Kopfschmerzen auf (siehe auch Tabelle 3-2) [27].

Patienten mit EDS trotz adäquater CPAP-Therapie (n = 42), die in einer qualitativen Studie ihre Symptomatik generell beschreiben sollten, führen aus, dass sie Müdigkeit oder Abgeschlagenheit (37,88 %) erleben, beschreiben das Auftreten von "Gehirnnebel oder andere Begriffe für "sich nicht gut fühlen" (21,5 %), fühlen sich schläfrig (18,4 %), erschöpft (11,26 %), haben das Gefühl, nie genug Schlaf zu bekommen (11,26 %), und erfahren Fatigue (8,19 %): „Man hat offensichtlich nicht das hohe Niveau, das ich denke, alle von uns normalerweise hätten. Es ist ein Nebel. Man befindet sich in einem Nebel. (Männlich, Alter 45)“ [30].

Tabelle 3-2: Symptomatik von OSA-Patienten mit residualer EDS

Entnommen aus [27]

Symptomatik	OSA mit rEDS (N = 20)	OSA ohne rEDS (N = 20)	Gesunde Kontrollen (N = 20)	p-Wert
Tagesschläfrigkeit (ESS-Score)	16,4 (SD 3,0) ¹	6,2 (SD 2,9)	5,7 (SD 2,7)	< 0,001
Schlaflatenz (MSLT; min)	12,2 (SD 0,9) ^{1,2}	15,8 (SD 0,9)	15,7 (SD 1,0)	0,006
Müdigkeit während des Tages	95 %	20 %	20 %	< 0,001
Nicht-erholsame Nacht	60 % ^{1,2}	5 %	5 %	< 0,001
Morgendliche Kopfschmerzen	45 % ²	20 %	5 %	0,03
Müde beim Aufwachen	55 % ^{1,2}	15 %	5 %	0,002
Restless-Leg-Syndrom, behandelt	30 %	15 %	0 %	0,03
Nicht-erholsames Nickerchen	50 % ²	35 %	25 %	0,65
Schlafrunkenheit	0 %	0 %	0 %	1,0
Hypnagoge Halluzinationen	0 %	0 %	5 %	0,68
¹ p < 0,05 für OSA Patienten mit vs. ohne rEDS ² p < 0,05 für OSA-Patienten mit rEDS vs. gesunde Kontrollen ESS = Epworth Sleepiness Scale; MSLT = Multipler Schlaflatenztest; rEDS = residuale übermäßige Tagesschläfrigkeit				

Die Auswirkungen einer unbehandelten EDS sind multifaktoriell und belasten neben dem Patienten selbst auch dessen familiäres Umfeld, den Arbeitsplatz und die Gesellschaft stark [31]. Insbesondere die Leistungsfähigkeit und die Emotionen werden durch die Symptomatik der EDS beeinträchtigt [18]. Zudem ist die EDS mit verminderter Aufmerksamkeit, kognitiver Dysfunktion, verminderter Ausführung von psychomotorischen Aufgaben, verminderter Arbeitsproduktivität und Beeinträchtigung der sozialen und beruflichen Funktion assoziiert [30, 32-34].

Pepin et al. 2009 zeigten basierend auf einer französischen Kohortenstudie (n = 502), dass OSA-Patienten mit residualer EDS im Vergleich zu Patienten ohne residualer EDS, welche jeweils compliant zur Primärtherapie sind, signifikant häufiger über Erschöpfung (Fatigue) und nicht-erholsamen Schlaf berichten (33 % vs. 7 % und 37 % vs. 5 %, jeweils p < 0,001) [14]. Zudem sind die Level der emotionalen Gesundheit und der Energie, gemessen mit der Nottingham Health Profile Scale, bei Patienten mit residualer EDS signifikant niedriger als bei OSA-Patienten ohne residuale EDS (p < 0,003, siehe Abbildung 3-1) [14]. Gasa et al. 2013 berichten aus aktuellen Daten dieser Kohorte (n = 1.047) einen verminderten allgemeinen Gesundheitszustand und signifikant höhere Scores für Depression (p = 0,0067) und Fatigue (p = 0,0099) bei OSA-Patienten mit residualer EDS im Vergleich zu Patienten ohne EDS [23].

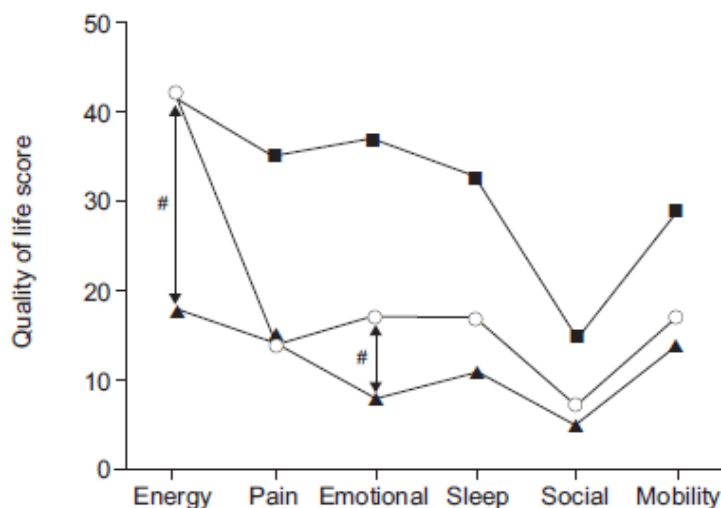


Abbildung 3-1: Lebensqualität bei behandelten Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA)

Patienten mit OSA mit (Kreise; n = 30) oder ohne (Dreiecke; n = 377) residuale exzessive Schläfrigkeit. Bei diesen Patienten wurden Störfaktoren für Schläfrigkeit ausgeschlossen. Die Werte für unbehandelte OSA-Patienten (Quadrate) sind nach Meslier et al. 1998 dargestellt. #: $p < 0,003$.

Entnommen aus [14]

Einfluss der EDS bei OSA auf die Lebensqualität

Die Lebensqualität von OSA-Patienten ist gemäß klinischer und Populations-basierter Studien signifikant verringert [35-38]. Dabei ist besonders das Symptom der Tagesschläfrigkeit für OSA-Patienten in ihrem Alltag stark belastend [1, 9, 30, 32]. In der US National Health and Wellness Survey 2016 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und die Arbeitsproduktivität von OSA-Patienten mit EDS im Vergleich zu OSA-Patienten ohne EDS untersucht [32]. Stepnowsky et al. 2019 berichten aus dieser Studie, dass im Lebensqualitätsfragebogen SF-36 auch nach Kontrolle möglicher Kovariaten, wie Alter, Geschlecht, Rasse, Einkommen und BMI, sowohl die mittleren Werte in den Domänen Mental Component Summary (MCS), Physical Component Summary (PCS) als auch der Domäne allgemeiner Gesundheitsstatus bei Vorliegen einer EDS signifikant schlechter ($p < 0,001$) sind, als bei Probanden ohne EDS und einer gesunden Kontrollpopulation (siehe Abbildung 3-2) [32].

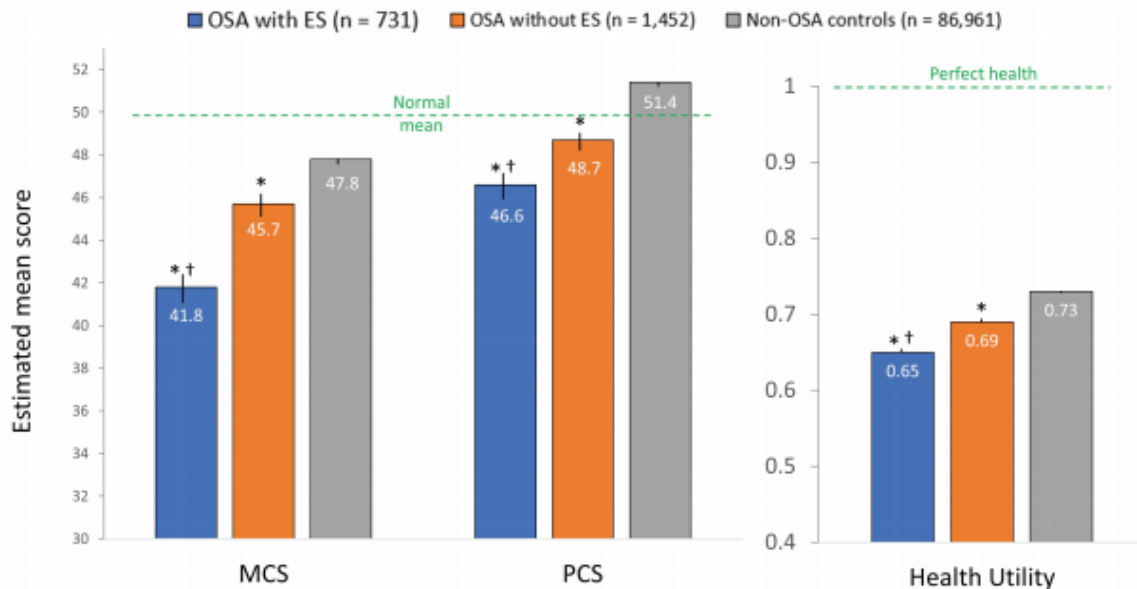


Abbildung 3-2: SF-36 gesundheitsbezogene Lebensqualitätsmessungen nach OSA-Status, kontrolliert für Kovariaten

Zu den Kovariablen gehörten Alter, Geschlecht, Rasse/ethnische Herkunft, Einkommen, Bildung, BMI, Raucherstatus, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität und der Charlson-Komorbiditätsindex. * = $p < 0,05$ gegenüber Nicht-OSA-Kontrollen; † = $p < 0,05$ gegenüber OSA ohne EDS. Fehlerbalken repräsentieren 95 % Konfidenzintervalle. BMI = Body-Mass-Index, KI = Konfidenzintervall, ES = übermäßige Tagesschläfrigkeit, MCS = Mental Component Summary, OSA = obstruktive Schlafapnoe, PCS = Physical Component Summary. Entnommen aus [32]

Aktuelle Daten aus einer europäischen, retrospektiven Beobachtungsstudie mit 2.008 OSA-Patienten mit vs. ohne EDS zeigen ein ähnliches Bild hinsichtlich der Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die EDS. In Abhängigkeit vom Schweregrad der EDS wurden bei OSA-Patienten mit EDS (mild, moderat oder schwer) vs. ohne EDS verringerte Scores im MCS-Score, PCS-Score und des Subscores des Lebensqualitätsfragebogens SF-12v2 berichtet. Die niedrigsten Werte im MCS und PCS und den Subscores wiesen Probanden mit OSA und schwerer EDS (ESS 16-24) auf. Höhere Werte der Einschlafneigung im ESS waren linear mit niedrigeren HRQoL-Ergebnissen assoziiert ($p < 0,0001$) [39].

Aufgrund der EDS ergeben sich zudem erhebliche Leistungsdefizite (kognitive und physische), Probleme im Beruf und soziale Beziehungen werden beeinträchtigt [1, 6, 9, 30, 32, 33, 40]. Die Probleme im Beruf wurden unter anderem in der US National Health and Wellness Survey 2016 anhand einer Analyse der Arbeitsproduktivität und Beeinträchtigung durch den Fragebogen Work Productivity and Activity Impairment General Health (WPAI-GH) der Probanden mit OSA mit EDS vs. OSA ohne EDS gezeigt. An der Analyse der Arbeitsproduktivität nahmen 49.206 erwerbstätige Probanden teil, von denen 1.018 die Diagnose OSA aufwiesen. Von den erwerbstätigen Befragten mit OSA hatten 35 % (358/1.018) EDS. Die Gruppe OSA mit EDS zeigte nach der Kontrolle auf Kovariaten eine signifikant größere Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und der Aktivitätsergebnisse im Vergleich zu den Gruppen OSA ohne

EDS und gesunde Kontrollen (ohne OSA). Die Ergebnisse der Analyse sind in Abbildung 3-3 dargestellt [32].

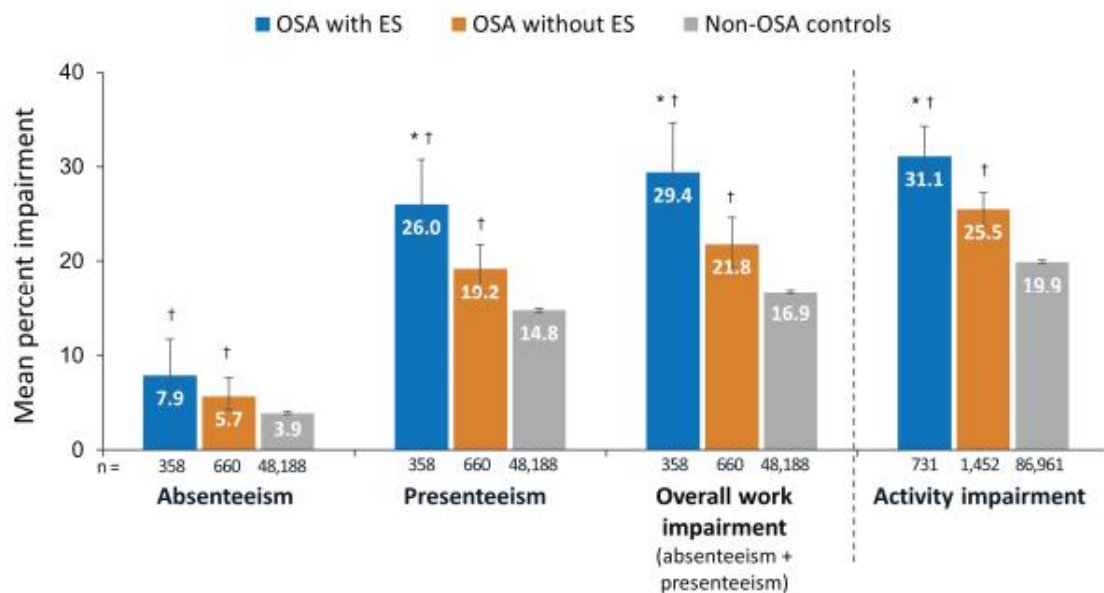


Abbildung 3-3: WPAI nach OSA-Status, kontrolliert für Kovariaten

Zu den Kovariablen gehörten Alter, Geschlecht, Rasse/ethnische Herkunft, Einkommen, Bildung, BMI, Raucherstatus, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität und der Charlson-Komorbiditätsindex. * = $p < 0,05$ gegenüber Nicht-OSA-Kontrollen; † = $p < 0,05$ gegenüber OSA ohne EDS. Fehlerbalken repräsentieren 95 % Konfidenzintervalle. Die Fragen gelten nur für Vollzeit- und Teilzeitbeschäftigte sowie Selbständige: OSA mit EDS $n = 358$, OSA ohne EDS $n = 660$ und Nicht-OSA-Kontrollen $n = 48.188$. Die Gesamtzahl beträgt $n = 49.206$. BMI = Body-Mass-Index, KI = Konfidenzintervall, ES = übermäßige Tagesschläfrigkeit, OSA = obstruktive Schlafapnoe, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment. Entnommen aus [32]

Waldmann et al. 2020 berichten aus einer qualitativen Studie zur Bestimmung des Einflusses der EDS auf die Lebensqualität von OSA-Patienten, dass vor allem auch die sozialen Beziehungen durch die Erkrankung beeinflusst werden. Fast 90 % der Befragten gaben an, dass die EDS das Sozialleben und die Beziehungen, vor allem mit dem aktuellen / vorherigen (Ehe-) Partner negativ beeinflusst. Zu den spezifischen Quellen von Spannungen gehörten z. B., dass der (Ehe-) Partner das Gefühl hatte, aufgrund der Schläfrigkeit und des Schlafrhythmus nicht genug Zeit mit dem Partner zu verbringen. Darüber hinaus wurde auch der Ärger darüber genannt, dass der Betroffene nicht so produktiv ist, wie er es nach Meinung des (Ehe-) Partners sein sollte [30].

Besonders gefährlich ist die EDS im Straßenverkehr, da OSA-Patienten mit EDS ein 3-7-fach erhöhtes Unfallrisiko für Kraftfahrzeugunfälle (MVA) aufweisen [1, 41]. 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 und die Allgemeinheit dar [34].

Die EDS wird aus verschiedenen Studien als einer der Hauptfaktoren beschrieben, welche die Gefahr für MVAs bei OSA-Patienten erhöht [41, 42]. Fanfulla et al. 2021 berichten aus einer aktuellen Studie mit $n = 237$ behandlungsnaiven OSA-Patienten, dass Prädiktoren für Schläfrigkeit beim Führen eines Kraftfahrzeuges der ESS-Score ($OR = 1,26$, 95 % KI 1,1, 1,4; $p < 0,0001$), depressive Symptome (BDI $OR = 1,2$, 95 % KI 1,06, 1,18, $p < 0,0001$) und Grad der Risikoexposition (Jahreskilometerleistung $OR = 1,9$, 95 % KI 1,15, 3,1, $p = 0,007$) sind, nicht aber der Schweregrad der OSA [43]. Die Standardtherapie mit CPAP und einer minimalen Adhärenz von $> 4h/$ Nacht kann die Gefahr für MVAs bei den meisten Patienten senken und aus Unfällen entstehende Folgen wie Verletzungen bis hin zum Tod sowie Folgekosten reduzieren. [41, 42, 44]. Eine schwedische Studie, die OSA-Patienten über 5 Jahre beobachtete, zeigte ein um 70 % gesenktes Unfallrisiko [42]. Darüber hinaus hat eine Meta-Analyse gezeigt, dass die CPAP-Therapie in den USA jährlich mehr als 500.000 Kollisionen verhindern und fast 1.000 Leben retten konnte und das Ausmaß der möglichen Folgen ohne Behandlung dokumentiert [45]. Aufgrund des erhöhten Risikos bei Personen mit OSA für MVAs hat die Europäische Kommission seit 2014 neue Führerscheinregelungen für Personen mit OSA eingeführt. Diese schreibt vor, in allen europäischen Ländern obligatorische Tests für OSA und EDS durchzuführen und die OSA bei Patienten mit $AHI \geq 15$ und Symptomen der EDS adäquat zu behandeln, bevor ein Führerschein erteilt oder erneuert wird [41, 46]. Der Nachweis über eine adäquate Therapie kann aus Sicht des Expertengremiums mit einer minimalen Nutzung von $> 4h/$ Nacht in 70 % der Nächte erfolgen, welche eine adäquate Fitness zum Fahren sicherstellt [41]. Auch die Bundesanstalt für Straßenwesen weist die EDS als ein hohes Unfallrisiko aus, wodurch die Betroffenen nicht mehr in der Lage sind jederzeit sicher ein Fahrzeug zu führen. Die durch die EDS bedingte Beeinträchtigung der Vigilanz oder Daueraufmerksamkeit und die allgemeine Reaktionsbereitschaft gefährdet die Fahrsicherheit. Dementsprechend wird eine Fahrerlaubnis nur erteilt oder verlängert, wenn die EDS nachweislich gut behandelt ist und regelmäßige Kontrollen der Einhaltung der Therapie durchgeführt [47].

Dennoch ist bei einem Teil der Patienten (6 - 6,4 %) die CPAP-Therapie trotz adäquater Adhärenz nicht ausreichend, um die EDS ausreichend zu behandeln, sodass hier ohne Behandlung der residualen EDS weiterhin ein großes Risiko für die Betroffenen und deren Umwelt hinsichtlich potenzieller MVAs und deren Folgen bis hin zum Tod besteht [14, 48].

Prädisposition und Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für die Entwicklung der OSA selbst sind vor allen Dingen BMI, das Alter, das Geschlecht und kraniofasziale Besonderheiten zu nennen. Mit erhöhtem Körpergewicht geht ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer OSA einher [1, 49]. Auch die Schwere der Symptome nimmt mit erhöhtem Körpergewicht zu. Viele Patienten berichten, dass ihre Symptome im jüngeren Alter bei gleichzeitig geringerem Körpergewicht weniger stark ausgeprägt waren [4]. Daten der Sleep Health Studie konnten belegen, dass mit steigendem Alter die Prävalenz der OSA steigt [50, 51]. Zu den Mechanismen, die für die altersbedingte Erhöhung der Prävalenz vorgeschlagen werden, gehören eine erhöhte Fettablagerung im

parapharyngealen Bereich, eine Verlängerung des Gaumensegels und Veränderungen der die Rachen umgebenden Körperstrukturen [52, 53]. Zahlreiche kraniofasziale Besonderheiten können die mechanischen Eigenschaften der oberen Atemwege verändern und ihre Neigung zum Kollabieren im Schlaf erhöhen. Merkmale wie Retrognathie, tonsillare Hypertrophie, vergrößerte Zunge oder weicher Gaumen, nachteilig positioniertes Zungenbein, Ober- und Unterkieferretroposition und zu kleiner hinterer Atemwegsraum sind in diesem Zusammenhang als Risikofaktor zu nennen [51]. Unabhängig davon ist bei Patienten mit Erkrankungen des Herzkreislaufsystems die Prävalenz 2- bis 3-fach höher als in der Normalbevölkerung [1, 50, 51]. Männer sind häufiger von einer OSA betroffen als Frauen und haben ein größeres Risiko als Frauen diese Erkrankung zu entwickeln. Es wird ein Verhältnis von 2:1 bis 3:1 basierend auf epidemiologischen Studien angenommen [51].

Weiterhin konnte in mehreren größeren Studien nachgewiesen werden, dass die Vererbung und familiäre Faktoren für die Entwicklung der OSA eine Rolle spielen. So sind Verwandte ersten Grades von OSA-Erkrankten mit einem 2-3-fachen Risiko zur Entwicklung der Krankheit belastet. Es konnten Assoziationen zwischen der OSA und den Chromosomen 1p, 2p, 12p, 19p und zum ApoE4-Komplex nachgewiesen werden und etwa 35 % der Variabilität der OSA auf die Genetik bezogen werden [1, 54].

Andere Risikofaktoren sind übermäßiger Alkoholkonsum und die Einnahme von Schlaf- oder Beruhigungsmitteln, da diese die Atemmuskulatur erschlaffen lassen und die Schlafapnoe verstärken können. Weitere andere Faktoren sind Rauchen, Schwangerschaft oder Erkrankungen wie Rheuma, Akromegalie, Hypothyreose oder das polyzystische Ovarialsyndrom [1, 9].

Mehrere Studien wiesen nach, dass prädiktive Faktoren für die Entwicklung der residualen EDS bei Patienten mit OSA existieren [14, 23, 29]. So wurde gezeigt, dass die residuale EDS mit einem höheren ESS-Score und einem geringeren RDI bei der initialen Untersuchung einhergehen [14, 23, 29]. Pepin et al. 2009 berichten aus einer französischen Kohortenstudie (n = 502), dass OSA-Patienten mit residualer EDS (n = 60) signifikant (p = 0,003) jünger sind mit 54 Jahren (SD 12) vs. Patienten ohne residuale EDS mit 60 Jahren (SD 11) und einen deutlich höheren ESS-Score bei Diagnose aufweisen mit ESS = 16 (SD 5) vs. ESS = 12 (SD 5; p < 0,001). Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich im BMI, dem Geschlecht, dem OSA-Schweregrad, der CPAP-Nutzungszeit oder kardiovaskulären Risikofaktoren wie hoher Blutdruck oder Diabetes [14]. Ähnliche Ergebnisse berichten Gasa et al. 2013 mit einem größeren OSA-Patientenkollektiv mit residualer EDS (n = 110) vs. ohne residuale EDS (n = 492). Patienten mit residualer EDS, die mit CPAP-Therapie behandelt wurden, zeigten einen signifikant höheren ESS-Wert bei Diagnose und zusätzlich höhere Werte in Baseline-Scores für Depression, Fatigue und allgemeinem Gesundheitszustand. Die Werte verbesserten sich durch die CPAP-Therapie zwar in beiden Gruppen, die Verbesserungen waren in der Gruppe mit residualer EDS aber schwächer ausgeprägt [23].

Komorbiditäten

Generell erhöht die OSA das Risiko für kardiale und zerebrovaskuläre Erkrankungen. Eine Assoziation für das Auftreten der koronaren Herzkrankheit, dem Vorhofflimmern und der arteriellen Hypertonie ist nachgewiesen [1]. Bei Patienten mit OSA und kardiovaskulären Begleiterkrankungen ist eine Assoziation mit Herzinsuffizienz, Schlaganfall, koronarer Herzkrankheit, Vorhofflimmern und Mortalität gezeigt [1]. Außerdem besteht eine hohe Koinzidenz des Obstruktiven Schlafapnoe Syndroms und Typ2-Diabetes Mellitus, ein direkter Zusammenhang ist aber nicht belegt [1].

Als bekannte potenzielle Komorbiditäten bei residualer EDS trotz optimierter Standardtherapie mittels PAP sind Insomnie, Depression oder Angst, Restless-Leg-Syndrom, Störungen des zirkadianen Rhythmus, insuffizientes Schlafsyndrom oder Hypothyreose zu nennen [13, 18]. Insbesondere eine Depression kommt als Komorbidität bei 1-2 % der OSA-Patienten vor und wurde bei 39 % der Patienten mit CPAP-Unverträglichkeit nachgewiesen [29]. Eine Reihe von Studien hat den Zusammenhang zwischen EDS bei OSA und dem Risiko einer Depression untersucht. Die meisten Studien berichten signifikant höhere Prozentsätze von Depressionen bei Menschen mit EDS im Vergleich zu Probanden ohne EDS. Der ESS-Score wurde auch mit Depressionen korreliert [38]. Der mögliche Einfluss der residualen EDS auf eine Depression wurde zusätzlich bei OSA-Patienten mit CPAP-Therapie gezeigt. Die Scores im Beck Depression Inventory (BDI) waren signifikant höher bei Probanden mit residualer EDS unter CPAP-Therapie im Vergleich zu Patienten, die keine residuale EDS aufwiesen [38]. Die ESPRIT-Studie untersuchte die Charakteristika von OSA-Patienten mit residualer EDS basierend auf der InGeF-Forschungsdatenbank, einem anonymisierten repräsentativen Datensatz von Personen mit gesetzlicher Krankenversicherung in Deutschland (n = 4 Mio.) und kam zu dem Ergebnis, dass die EDS bei OSA enorme psychische Belastungen mit sich bringt. Jeder zweite Patient mit residualer EDS (57 %) leidet unter einer Depression, die nachweislich zur erhöhten Inanspruchnahme psychotherapeutischer Interventionen führt (45 % in Therapie). Der Anteil der Patienten mit Depression (57 %) übersteigt den Anteil in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland (8 %) deutlich [48].

Hinsichtlich des erhöhten Depressionsscore bei OSA-Patienten mit residualer EDS wurde von Werli et al. gezeigt, dass vor allem die Domänen der exekutiven Funktionen/Handlungen bei OSA-Patienten mit EDS im Vergleich zur OSA ohne EDS eingeschränkt sind, weniger die kognitiven Komponenten [18, 28].

Ca. 50 % der OSA-Patienten haben zudem mehr als 15 / h „periodic leg movements“, eine Hypersomnie oder eine zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörung [18]. Die genannten Komorbiditäten sollten und werden bei der Diagnostik der OSA bzw. der residualen EDS nach der nationalen S3-Leitlinie der DGSM (Erläuterung siehe nächster Abschnitt) einbezogen und bei Bedarf entsprechend behandelt [1].

Diagnostik und Klassifikation

Die Diagnose einer obstruktiven Schlafapnoe unterliegt nach der ICSD-3 Klassifikation verschiedenen Kriterien. Die Erkrankung wird diagnostiziert, wenn eine Atmungsstörung vorliegt, die durch keine andere Schlafstörung, medizinische Erkrankung oder Medikamente erklärbar ist und entweder ein Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) $\geq 15/h$ (Ereignis jeweils ≥ 10 s) pro Schlafzeit oder ein AHI $\geq 5/h$ pro Schlafzeit in Kombination mit einer typischen klinischen Symptomatik wie Tagesschläfrigkeit, nicht erholsamer Schlaf, Schnarchen oder Komorbiditäten wie Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit oder Diabetes mellitus Typ 2 vorliegen [1]. Der AHI misst die Zahl der Apnoen und Hypopnoen je Stunde Schlafzeit und stellt den diagnostischen Hauptbefund der OSA dar. In Verbindung mit der klinischen Symptomatik und vorliegenden Komorbiditäten gibt der AHI den Schweregrad der OSA an. Ein AHI $< 15/h$ wird als mild angesehen, ein AHI $\geq 15/h$ und $< 30/h$ wird als mittelgradig betrachtet und ein AHI $\geq 30/h$ wird als schwer eingestuft [1, 8, 55, 56]. Die Diagnostik der OSA umfasst damit neben der Erhebung des AHI auch die Ermittlung der (Tages-) Symptomatik inklusive der Tagesschläfrigkeit [1].

Die Diagnose einer OSA basiert entsprechend der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) auf einer Schlafanamnese nach den Kriterien des internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-3) oder einer Polysomnographie [8]. Die diagnostischen Kriterien werden in der ICSD-3 zur Diagnose der OSA wie folgt spezifiziert: [56]

A + B oder C erfüllen die Kriterien

A. Das Vorhandensein einer oder mehrerer der folgenden Eigenschaften:

1. Der Patient beschwert sich über Tagesschläfrigkeit, nicht erholsamen Schlaf, Müdigkeit oder Schlaflosigkeitssymptome
2. Der Patient wacht mit Atemanhalten, Keuchen oder Ersticken auf
3. Der Bettpartner oder ein anderer Beobachter meldet übliches Schnarchen, Atemunterbrechungen oder beides während des Schlafes des Patienten
4. Bei dem Patienten wurde Bluthochdruck, eine Stimmungsstörung, kognitive Dysfunktion, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, kongestive Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern oder Typ 2 Diabetes mellitus diagnostiziert.

B. Polysomnographie (PSG) oder Out-of-Centre-Schlaftests (OCST) zeigen:

1. Fünf oder mehr überwiegend obstruktive Atemereignisse [obstruktive und gemischte Apnoen, Hypopnoen oder Erregungen des Atems (RERAs)] pro Stunde Schlaf während einer PSG oder pro Stunde Monitoring (OCST)

oder

C. PSG oder OCST demonstriert:

1. Fünfzehn oder mehr überwiegend obstruktive Atemwegsereignisse (Apnoen, Hypopnoen oder respiratory effort related arousals [RERAs]) pro Stunde Schlaf während einer PSG oder pro Stunde Monitoring (OCST) [56].

Diagnoseinstrumente

Die diagnostische Strategie bei Verdacht einer OSA umfasst nach nationalen und internationalen Leitlinien eine umfassende schlafmedizinische Anamnese und klinische Untersuchung, objektive Testung (Polysomnographie, Polygraphie) und Aufklärung des Patienten [1, 55].

Schlafmedizinische Anamnese

In der klinischen Anamnese sollte die Schlafhistorie abgefragt werden und dabei vor allen Dingen die typischen Symptome wie Schnarchen und Tagesschläfrigkeit, aber auch Begleiterkrankungen und Risikofaktoren wie Übergewicht, Retrognathie oder Bluthochdruck erfasst werden. Eine klinische Untersuchung sollte erfolgen, um anatomische Veränderungen an den oberen Atemwegen oder kraniofasziale Besonderheiten zu identifizieren [1].

Fragebögen

Zur Ermittlung von schlafmedizinischen Beschwerden können verschiedene Fragebögen zur Selbsteinschätzung eingesetzt werden. Der standardmäßig eingesetzte Fragebogen zur Feststellung von übermäßiger Tagesschläfrigkeit ist die Epworth Sleepiness Scale (ESS), die auch in den diagnostischen Kriterien zur Ermittlung der Tagesschläfrigkeit aufgeführt werden. International werden zur Diagnostik einer OSA auch der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) Berlin-Questionnaire und der STOP-BANG Fragebogen eingesetzt [1].

Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Die ESS basiert auf einem Fragebogen mit acht Fragen, mit dem die Wahrscheinlichkeit gemessen wird, in verschiedenen Alltagssituationen unfreiwillig einzunicken oder einzuschlafen [57, 58]. Dies wird auf einer ordinalen 4-Punkte Skala von keiner (0 Punkte), einer geringen (1 Punkt), einer mittleren (2 Punkte) und einer hohen (3 Punkte) Wahrscheinlichkeit gemessen. Der Score wird als Summe der Einzelantworten des Fragebogens berechnet, so dass der Gesamtwert zwischen 0 und 24 liegen kann. Ein Gesamtwert von > 10 Punkten wird als erhöhte Tagesschläfrigkeit und somit als abnormal bewertet [58, 59]. In der deutschen S3-Leitlinie wird die ESS als Instrument der

nichtapparativen Diagnostik zur Bestimmung von Tagesschläfrigkeit und Hypersomnie aufgeführt [1].

Polysomnographie (PSG)

Bei einer PSG handelt es sich um das Grundinstrument und die Referenz der schlafmedizinischen Diagnostik im Schlaflabor. Die PSG ermöglicht die Aufzeichnung von physiologischen Signalen, die zu einer quantitativen Bewertung des Schlafes, von Schlafstörungen und der mit dem Schlaf assoziierten Erkrankungen (nach ICSD-3) [4, 60]. Empfohlene Kanäle zur Aufzeichnung sind im Bereich Schlaf, Atmung, Kardial und Bewegung vorgegeben. Zur Auswertung und Aufzeichnung des Schlafs steht die Anleitung von Rechtschaffen und Kales 1968 als Standardwerk zur Verfügung. Es werden Elektroenzephalogramm (EEG), die Augenbewegungen rechts und links (Elektrookulogramm) und der Muskeltonus am Kinn (Elektromyogramm des M. mentalis) von festgelegten Positionen abgeleitet und aufgezeichnet. Das Manual umfasst auch Regeln für die visuelle Auswertung der Kurven mit einer Einteilung in Schlafstadien. Im aktuellen Manual der AASM werden die technischen Spezifikationen zur digitalen Aufnahmetechnik festgelegt sowie die Signalkanäle für die Schlafstadienbestimmung und die Einteilung der Schlafstadien vereinfacht, um mögliche Mehrdeutigkeiten zu reduzieren [61]. Weiterhin sollten in einem PSG u. A. die Sauerstoffsättigung, Schnarchen, der Atemfluss, das Elektrokardiogramm (EKG) und die Körperposition aufgezeichnet werden und entsprechend den Vorgaben im Manual ausgewertet werden. Die Validität und Reliabilität der visuellen Auswertung der verschiedenen Kanäle wurde in verschiedenen Metaanalysen nachgewiesen [1]. Mit der PSG können Schlafstörungen identifiziert und der Schweregrad ermittelt werden. Daher wird diese Methode in der S3-Leitlinie der DGSM mit Anwendung der aktuellen Vorgaben des AASM-Manuals zur Diagnostik empfohlen (Empfehlungsgrad A) [1, 62].

Polygraphie

Bei der Polygraphie handelt es sich um vereinfachte portable Systeme zur Diagnostik von schlafbezogenen Atmungsstörungen. Zumeist handelt es sich um Systeme mit 4 oder 6 Kanälen zur Aufzeichnung des Schlaf-EEGs. Polygraphie-Systeme sollten mindestens eine Aufzeichnung von Sauerstoffsättigung, Atemfluss, Atmungsanstrengung, Herz- oder Pulsfrequenz und Körperlage umfassen [1]. Da ein Teil der Kanäle fehlt, erlauben die Systeme im Vergleich zur PSG eine weniger genaue Einschätzung des Schweregrads und mögliche Differentialdiagnosen können nicht erfasst werden. Daher werden Polygraphie-Systeme zur Diagnose einer OSA nur bei hoher Prätestwahrscheinlichkeit empfohlen (Empfehlungsgrad A). Zur Einschätzung und Erfassung der Prätestwahrscheinlichkeit, Symptomatik sowie der Komorbiditäten wird die Durchführung der Polygraphie durch qualifizierte Ärzte empfohlen (Empfehlungsgrad A). Zur Verlaufs- oder Therapiekontrolle kann die Polygraphie ebenso eingesetzt werden (Empfehlungsgrad C) [62].

Vorgaben zur Diagnostik gemäß Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung

Hinsichtlich der Diagnostik der OSA wird ein Stufenschema vom G-BA nach der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (BUB-Richtlinie) vorgegeben [63]. Gemäß den Richtlinien zur Diagnostik der OSA erfolgt die Diagnosestellung über eine Stufendiagnostik. Diese umfasst beim klinischen Verdacht auf eine OSA zuerst die Anamnese (ggf. Fremdanamnese) des Schlaf-/Wachverhaltens sowie differenzierte anamnestische Abklärung einer möglichen Dyssomie unter Einbeziehung standardisierter Fragebögen zur Tagesschläfrigkeit (z. B. Epworth Sleepiness Scale) und ggf. weiterer Testverfahren. In Stufe 2 erfolgt eine klinische Untersuchung, insbesondere im Hinblick auf endokrinologische, Stoffwechsel-, oder Herz-Kreislaufferkrankungen, Ventilationsstörungen, sowie neurologische und psychiatrische Krankheiten. Stufe 3 umfasst nach Befund einer schlafbezogenen Atmungsstörung aus Stufe 1 und 2 die weitere differentialdiagnostische Abklärung mittels kardiorespiratorischer Polygraphie während einer mindestens 6-stündigen Schlafphase. Die Stufe 4 wird bei kardiorespiratorische Polysomnographie als ergänzende Diagnostik durchgeführt, wenn trotz sorgfältiger klinisch-anamnestischer Abklärung einschließlich Durchführung geeigneter Testverfahren und der nach Stufe 3 durchgeführten Polygraphie keine Entscheidung möglich ist, ob eine Therapie mittels CPAP oder anderer Verfahren notwendig ist. Die kardiorespiratorische Polysomnographie soll über zwei aufeinanderfolgende Nächte mit wenn möglich wenigstens 6-stündiger Schlafphase in der zweiten Nacht durchgeführt werden [63].

Entsprechend der Stufendiagnostik ist für eine PSG entweder eine stationäre Aufnahme des Patienten erforderlich oder eine ambulante Durchführung möglich. Für eine ambulante Abrechnung ist eine schlafmedizinische Weiterbildung des Arztes nach BUB-Richtlinie notwendig [62]. Nach aktueller Empfehlung der teilaktualisierten S3-Leitlinie der DGSM ist die PSG im Schlaflabor mit Überwachung durch schlafmedizinisch qualifiziertes Personal durchzuführen (Empfehlungsgrad A)[62]. Die Polygraphie wird als alleiniges diagnostisches Instrument zur Diagnose der OSA durch die DGSM nicht empfohlen. „Aufgrund der fehlenden EEG-Kanäle (z. B. zur Messung der Schlafzeit und der Aufwachreaktionen) sind Polygraphiesysteme der PSG dahingehend unterlegen, dass der Schweregrad einer schlafbezogenen Atmungsstörung weniger genau eingeschätzt werden kann. Verlaufs- und Therapiekontrollen können allerdings polygraphisch erfolgen“ [62]. Es existieren portable Systeme für die Polygraphie und eine Abrechnung über EBM ist ebenso nur mit Voraussetzung einer schlafmedizinischen Weiterbildung nach BUB-Richtlinie möglich [62].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine

allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Aktuelle Therapie der OSA

Das Ziel der Behandlung der OSA besteht nach der internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-3, American Academy of Sleep Medicine) in einem ungestörten Schlaf mit weniger als 15 Apnoe-Ereignissen pro Stunde Schlafzeit ohne Symptome von Tagesschläfrigkeit. Zur Behandlung der OSA existieren zurzeit verschiedene Therapieoptionen. Zur adäquaten Behandlung wird von der DGSM abhängig von der klinischen Diagnostik und Symptomatik ein Therapiealgorithmus in der S3-Leitlinie empfohlen, der in Abbildung 3-4 dargestellt ist [1].

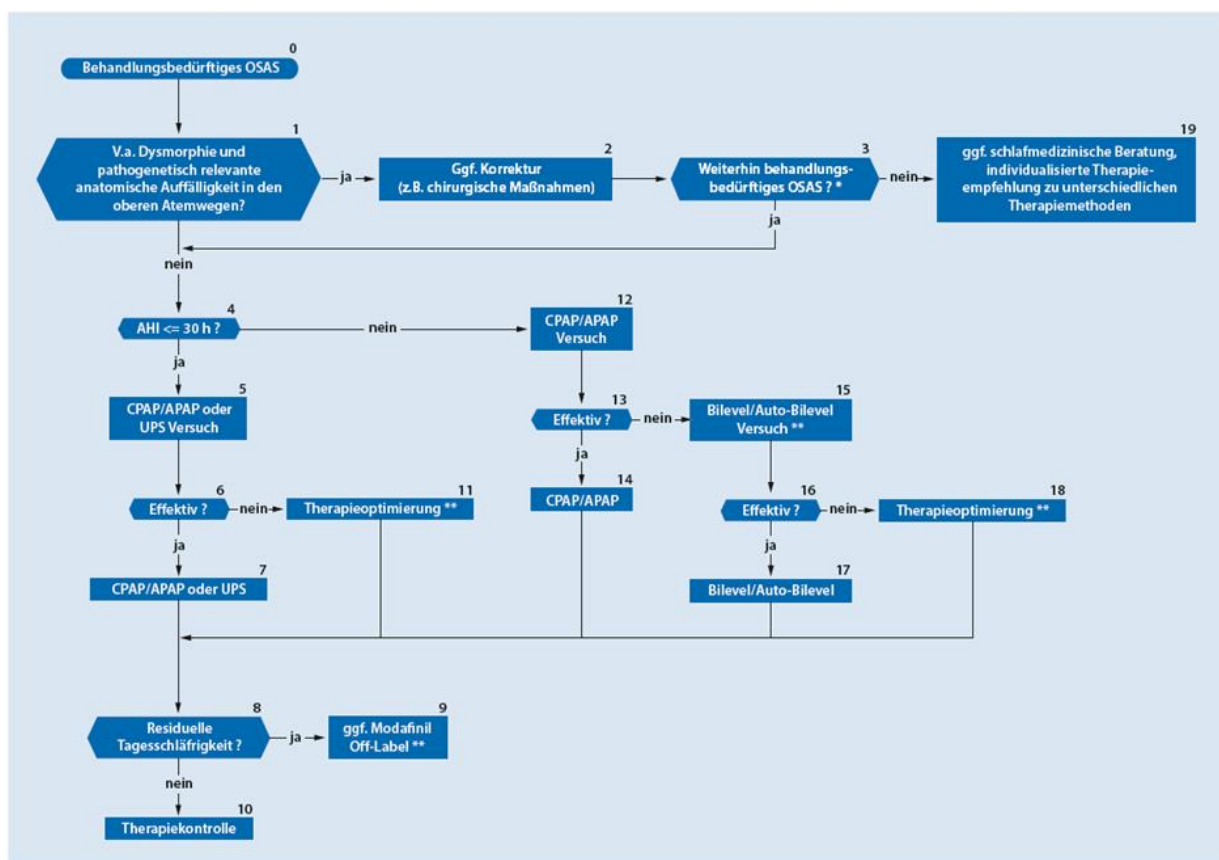


Abbildung 3-4: Therapiealgorithmus zur Behandlung von Patienten mit OSA gemäß der S3-Leitlinie der DGSM

*Patientenschulung, Verhaltensempfehlungen, schlafmedizinische Beratung; bei Übergewicht ist eine Gewichtsreduktion anzustreben. ** Zu 11: Bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) ≤ 30 h und lageabhängiger OSA kann ein Lagetherapieversuch erwogen werden, wenn eine andere Therapieform nicht möglich ist oder nicht toleriert wird. Zu 15/18: UPS können außerdem bei Patienten mit schwerer Schlafapnoe erwogen werden, die CPAP nicht tolerieren oder ablehnen bzw. bei denen die CPAP-Therapie trotz Ausschöpfung aller unterstützenden Maßnahmen nicht eingesetzt werden kann. Zu 11 und 18: Bei PAP/UPS Versagen, fehlenden anatomischen Auffälligkeiten und einem AHI 15–50/h kann bis zu einem Adipositas SG I ein Neurostimulationsverfahren N. Hypoglossus eingesetzt werden. Voraussetzung ist, dass keine konzentrische Obstruktion der Atemwege vorliegt. Modifiziert nach [1].

CPAP = Continuous positive airway pressure; DGSM = Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin; OSAS = Obstruktive Schlafapnoesyndrom; PAP = Positive Airway Pressure; UPS = Unterkieferprotrusionsschiene

Als Basismaßnahmen werden zu Therapiebeginn die intensive Aufklärung und Schulung, sowie die schlafmedizinische Beratung der Patienten zur Beseitigung von Risikofaktoren, vor allem des Übergewichtes und von internistischen, Hals-Nasen-Ohrenärztlichen, psychiatrischen und neurologischen Grunderkrankungen durchgeführt. Insbesondere wird bei Vorliegen von Übergewicht zu Maßnahmen der Gewichtsreduktion geraten [1, 55, 64, 65]. Carneiro-Barrera et al. 2019 zeigten in einem systematischen Review und einer Metaanalyse mehrerer randomisiert kontrollierter Studien (RCTs) und Vorher-Nachher-Studien für männliche Patienten mit moderater bis schwerer OSA die Wirksamkeit von Gewichtsverlust durch Diät auf den AHI und die übermäßige Tagesschläfrigkeit [66]. Eine substanzielle, konservative Gewichtsreduktion erfordert jedoch einen hohen persönlichen Einsatz und langen zeitlichen Aufwand [1]. Zudem kann die Gewichtsreduktion nur von wenigen Patienten langfristig eingehalten werden und bringt in vielen Fällen nur eine Verbesserung des Schweregrades der OSA, aber keine Beseitigung der Grunderkrankung [50, 64, 67-69].

Vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) werden konservative Behandlungsmaßnahmen nur für die milde Form der OSA als möglicherweise hinreichend bewertet: „Bei leichter OSA können konservative Maßnahmen wie Gewichtsreduktion, schlafhygienische Maßnahmen (kein Alkohol, kein Rauchen etc.) oder eine Lagetherapie (Vermeidung des Schlafes in Rückenlage) ausreichend sein“ [70].

Als Standardtherapie der mittelgradigen bis schweren OSA gilt die Therapie mit CPAP [1]. Gemäß der Empfehlung der S3-Leitlinie besteht die Indikation für die Einleitung einer Positivdrucktherapie bei einem AHI ≥ 15 /h. Außerdem kann die Einleitung einer CPAP-Therapie erwogen werden bei einem AHI 5-15/h mit einem oder mehreren der nachfolgend genannten Symptome bzw. Begleiterkrankungen:

- a) exzessiver Tagesschläfrigkeit (ESS > 10) oder Einschlafen in monotonen Situationen,
- b) kognitiven Defiziten oder Symptome einer Depression als Folge einer schlafbezogenen Atmungsstörung (SBAS),
- c) Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen, Z. n. Schlaganfall u. a. [1]

Ausgehend der Gebrauchsinformation im Hilfsmittelverzeichnis des Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Spitzenverbands ist die CPAP-Therapie indiziert bei funktioneller und struktureller Schädigung der oberen Atemwege während des Schlafes (mäßig bis erheblich ausgeprägtes obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS) mit partieller oder vollständiger Obstruktion/ggf. mit Einschlafneigung am Tag). Sie dient dabei primär der Sicherung der Atmungsfunktion während des Schlafes [71].

Für eine möglichst effektive Behandlung werden die Patienten bei Einleitung der Therapie gemäß der S3-Leitlinie durch Schulungen und Aufklärung hinsichtlich der adäquaten Anwendung der nächtlichen Überdruckbeatmung unterstützt [1]. Diese Maßnahmen unterstützen nachweislich den Erfolg der Behandlung [22, 72, 73]. Ab einer minimalen Anwendungsdauer von 4 h/Nacht zeigen sich signifikante klinische Vorteile für den Patienten hinsichtlich der subjektiv empfundenen Tagesschläfrigkeit [72]. Die Beatmung über eine Atemmaske führt jedoch bei vielen Patienten auch zum Abbruch der Therapie, da viele diese als unangenehm empfinden oder Symptome wie Klaustrophobie zeigen [74, 75]. Die Compliance und Therapieadhärenz liegen in Europa bei 65-80 % [1, 76]. Einen entscheidenden Einfluss auf die Compliance der Patienten haben sowohl die Schwere der Erkrankung, die Tagesschläfrigkeit als auch die Betreuung während der ersten Woche der CPAP-Therapie [72, 77-79].

Bei Non-Compliance/Versagen der Therapie werden als alternative Maßnahme der Einsatz von Unterkieferprotrusionsschienen (UPS) in der Leitlinie der DGSM empfohlen [1]. Eine UPS ist ein während des Schlafs intraoral auf den Zähnen getragenes Gerät. Der Wirkmechanismus der UPS ist die Erweiterung und Stabilisierung der oberen Atemwege durch Vorverlagerung des Unterkiefers und der dadurch vermittelten Spannung der suprahyoidealen Gewebe mit dem Effekt einer Volumenvermehrung des Atemweges auf Höhe des Velums, Zungengrund und Epiglottis [1]. UPS sind im Rahmen der GKV mit Beschluss des G-BA vom 20.11.2020 zur Behandlung der OSA in der Zweitlinie, d. h. nach nicht erfolgreichem Versuch einer Überdrucktherapie, erstattungsfähig [80]. Den Nutzen der Therapie hatte der G-BA basierend auf der IQWiG-Bewertung für die gesamte Population (inklusive schwere OSA), als gegeben erachtet, obgleich die Leitlinie der DGSM eine UPS-Therapie bei leichter bis mittelgradiger OSA als Alternative empfiehlt [1, 80]. Begründet wurde der Nutzen basierend auf einer Nicht-Unterlegenheit der UPS versus Überdrucktherapie in der Reduktion der Tagesschläfrigkeit und gleichzeitiger Unterlegenheit im AHI sowie im Vergleich zu keiner Behandlung (Placebo) einer Überlegenheit hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit [80]. Interessanterweise ergab sich im Vergleich der UPS zu keiner Intervention in der Gesamtpopulation kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Der Hinweis für einen Zusatznutzen wurde aus der qualitativen Betrachtung einer Subgruppenanalyse (Subgruppe UPS versus keine Behandlung bzw. Placebo-Behandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition) abgeleitet. Eine quantitative Betrachtung war aufgrund zu großer Heterogenität ($I^2 = 70,7 \%$) nicht möglich. Der Punktschätzer aller Studien zeigte in die gleiche Richtung und der Anteil an Studien mit statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekten lag in der Hauptanalyse bei 51,2 % (siehe Abbildung 3-5), sodass sich aus Sicht des IQWiG ein Zusatznutzen ableiten ließ [81].

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert um Korrelation von 0,6
ESS - Subgruppenanalyse Kontrollintervention

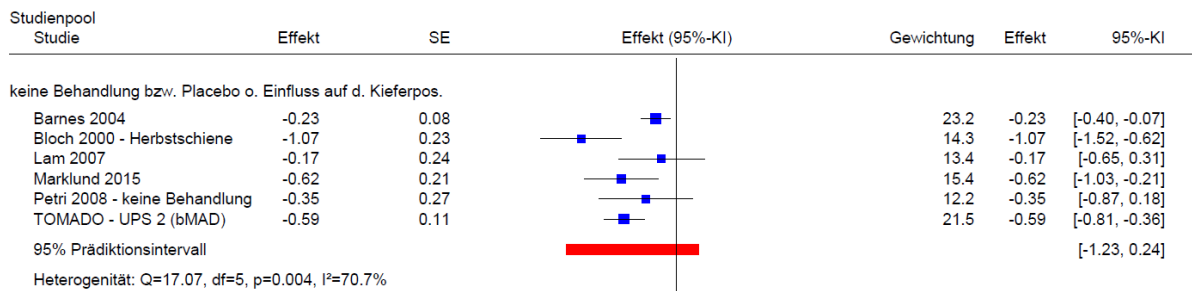


Abbildung 3-5: ESS; Subgruppenanalyse hinsichtlich Vergleichsintervention

Hauptanalyse: Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges'g (Fragestellung 1)
Entnommen aus [81].

Bei anderen patientenrelevanten Endpunkten wie der Schlafqualität, kognitiven Leistungsfähigkeit, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS [80].

Alternative Therapien zur Behandlung der OSA, wie Operationen, Stimulation des N. Hypoglossus oder Lagetherapie finden nur unter bestimmten Voraussetzungen Anwendung und können daher nur im Einzelfall eingesetzt werden [1, 62, 82].

Bisherige Therapieoptionen zur Behandlung der residualen EDS bei OSA

Liegen trotz der adäquaten Behandlung der zugrundeliegenden Atemwegsobstruktion noch Symptome der übermäßigen Tagesschläfrigkeit (residuale EDS) vor, so wird in der Leitlinie der DGSM zurzeit noch die Gabe von Modafinil empfohlen [1]. Die EMA hat jedoch bereits im Jahr 2010 Modafinil die Zulassung aufgrund von Sicherheitsbedenken in dieser Indikation entzogen [83]. Da zu diesem Zeitpunkt keinerlei andere Optionen zur Behandlung vorlagen, und trotz der Sicherheitsbedenken die Empfehlung der DGSM besteht, wird Modafinil zur Behandlung der residualen EDS im klinischen Alltag off-Label verschrieben, was durch eine Analyse der GKV-Abrechnungsdaten bestätigt wird [84]. Fritze et al. zeigte anhand einer Analyse von Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen nach §§ 303a ff. SGB V aus den Jahren 2010 und 2011, dass Modafinil geschätzt zu 30 % Off-Label verschrieben wurde und davon 20,3 % der Diagnose OSA (Code G47.31) zuzurechnen waren [84]. Demnach wird Modafinil im klinischen Alltag trotz der fehlenden Zulassung und der Sicherheitsbedenken angewendet, was vermutlich mit der Empfehlung des Off-Label Use in der S3-Leitlinie der DGSM und den mangelnden Behandlungsalternativen begründet ist [1]. Für diese Patienten besteht mit dem innovativen, zugelassenen Arzneimittel Sunosi® (Wirkstoff Solriamfetol) nun eine wirksame und zugelassene Behandlungsmöglichkeit.

Therapeutischer Bedarf

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 [14]. 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 [1, 18]. Damit handelt es sich bei dieser Patientenpopulation, die trotz dieser Maßnahmen weiterhin eine EDS aufweisen, im Endeffekt um eine austherapierte Patientenpopulation ohne Behandlungsalternative. Die Behandlung mit Modafinil stellt aufgrund der Sicherheitsbedenken und der fehlenden Zulassung keine echte Option dar und wurde ausgehend der GKV-Abrechnungsdaten auch nicht regelhaft zur Behandlung der EDS eingesetzt [84]. Damit ist davon auszugehen, dass der Großteil dieser Patientenpopulation bisher nicht behandelt wird. Die EDS stellt jedoch eine massive Einschränkung der Lebensqualität mit Beeinträchtigung der Arbeitskraft, generellen Gesundheitszustand und sozialen Kontakten dar, die dringend einer Behandlung bedarf [18, 30, 32-34]. Das plötzliche, unfreiwillige und nicht zu verhindernde Einschlafen ist für die Patienten stark belastend, da es sowohl bei passiven Situationen, wie beim Lesen, Fernsehen oder Konzertbesuchen auftreten kann, bei einer schweren Form aber auch beim aktiven Unterhalten, Essen, Fahren oder Gehen auftritt [4]. OSA-Patienten mit residualer EDS sind zudem meist stark erschöpft und müde, haben Kopfschmerzen am Morgen und eine eingeschränkte Fahrtüchtigkeit [18, 27]. Insbesondere für den Straßenverkehr ist die EDS gefährlich. OSA-Patienten mit EDS haben eine 3-7x höheres Unfallrisiko [1]. Die Lebensqualität wird durch die residuale EDS stark belastet, was mehrere Studien nachweisen konnten [1, 9, 30, 32]. Es werden signifikant verminderte Scores im MCS, PCS und der Domäne allgemeiner Gesundheitszustand im Lebensqualitätsfragebogen SF-36 von OSA-Patienten mit EDS vs. Probanden ohne EDS und gesunde Kontrollen berichtet [32].

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.

Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der EDS bei OSA

Fietze et al. 2021 präsentieren zur Behandlung der residualen EDS bei OSA einen neuen Therapiealgorithmus aus klinischer Sicht, 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 (siehe Abbildung 3-6) [1, 18, 62]. Als optimierte Therapie wird die minimal Nutzungszeit einer CPAP-Therapie 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 [18]. Solriamfetol wurde als erste wirksame Therapie im Jahr 2020 zur Behandlung der EDS bei OSA zugelassen [11]. Seit kurzem ist mit Ozawade® (Wirkstoff Pitolisant) eine weitere Therapie für dieses Anwendungsgebiet zugelassen [85, 86]. Solriamfetol wird von Abad und Guilleminault als überlegen in der Wirksamkeit gegenüber Modafinil / Armodafinil sowie nebenwirkungsärmer als Amphetamin / Metamphetamin beschrieben [87].

Für die Behandlung mit Solriamfetol wird von Fietze et al. entsprechend der Fachinformation von Solriamfetol eine Startdosis von 37,5 mg empfohlen, wobei diese in Abhängigkeit 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 [18]. 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 [18]. Bei Absetzen der Therapie mit Solriamfetol tritt im Gegensatz zu der Behandlung mit klassischen Stimulanzien (Amphetamine) keine Rebound-Hypersomnie auf [87-90].

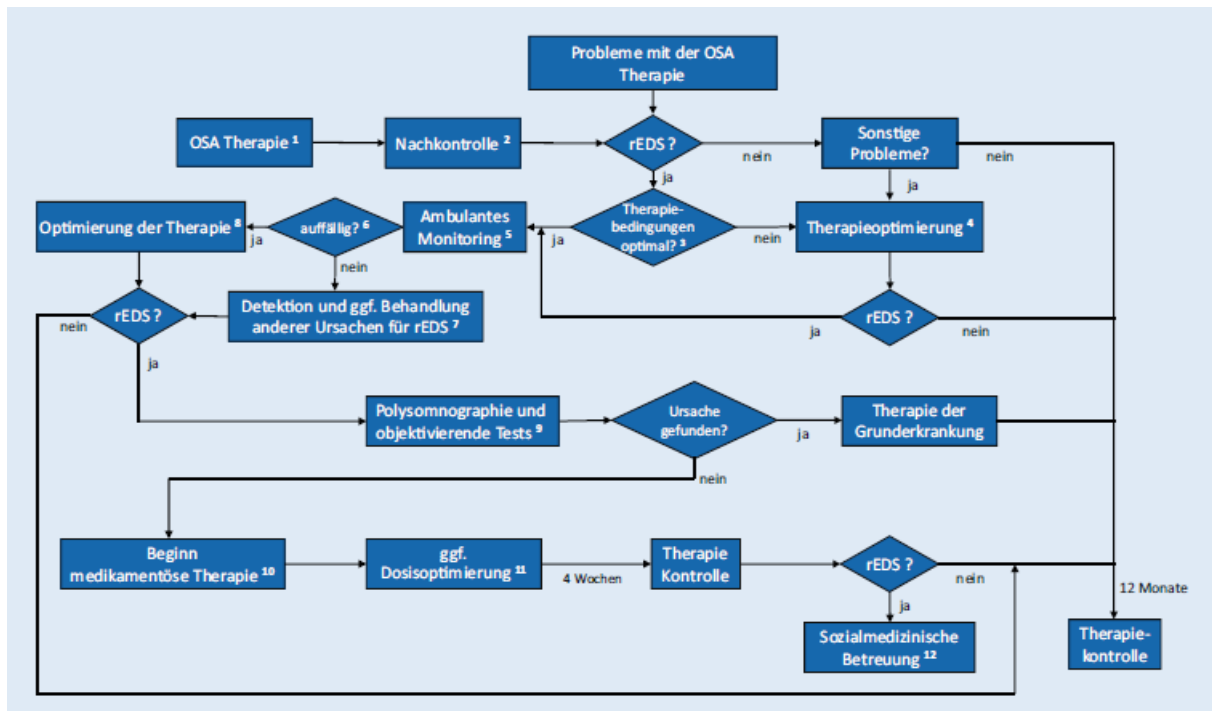


Abbildung 3-6: Algorithmus zur Behandlung der residualen Tagesschläfrigkeit (rEDS) bei Patienten mit therapierter obstruktiver Schlafapnoe (OSA)

¹ Der Algorithmus ist für die Nachbetreuung von Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe nach Versorgung mit einer Positivdrucktherapie (PAP) ausgelegt. Er kann aber auch bei anderen spezifischen Therapieverfahren (Unterkieferprotusionsschiene [UPS], operative Maßnahmen etc.) zur Anwendung kommen.

² Eine erste reguläre PAP („positive airway pressure“)-Kontrolle findet nach ca. 6 Monaten Anwendung der Therapie statt und danach bei Bedarf bzw. in größeren Intervallen. Diese Kontrolle setzt keine Probleme der Patienten mit der Primärtherapie voraus.

³ Überprüfung der Nutzungszeit der kontinuierlichen Positivdrucktherapie (CPAP) > 4 h/Nacht und > 70 % der Nächte (subjektiv und/oder objektiv); Überprüfung der Symptomatik: Leckagen, alte Maske, Druckintoleranz, fremdanamnestic beobachtetes Schnarchen unter Therapie, Rhinitis, trockener Rachen, Meteorismus etc. durch Praxis, Schlaflabor oder Provider.

⁴Optimierung der Therapie: ggf. expiratorische Druckentlastung, Maskenwechsel, Druckänderung, Befeuchter u. a. inkl. Nutzungstraining nach der Optimierung.

⁵ Polygraphie zur Objektivierung des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) und der Sauerstoffwerte unter CPAP-Therapie.

⁶ AHI > 10/h und/oder markante Sauerstoffabfälle unter 85 % oder V. a. lageabhängige Restatmungsstörungen ...

⁷ Internistische, neurologische, andere schlafmedizinische oder psychiatrische Erkrankungen. Werden derartige mögliche Ursachen für eine Tagesschläfrigkeit festgestellt (z.B. eine Depression mittels Beck-Depressionsinventar, BDI-II-Fragebogen), dann sollte zunächst eine Behandlung bzw. deren Optimierung – z. B. einer antidepressiven Therapie – im Vordergrund stehen. Wenn Schlafstörungen durch z.B. Migräne, Tinnitus, Pruritus oder Schmerzen verursacht sind, ist zunächst eine gezielte Symptombehandlung durchzuführen.

⁸ Optimierung von kontinuierlicher (CPAP), automatischer (APAP) Positivdruck-Therapie, Bi-Level-Therapie, Servoventilation: ggf. Modusänderung; bei Bedarf Umstellung der Therapiemethode auf z. B. Unterkieferprotrusionsschiene (UPS), oder Kombinationstherapie (CPAP + Lagertherapie, CPAP + UPS usw.).

⁹ Ausschluss von komplexer Schlafapnoe, Flusslimitierungen, REM-Schlaf-bezogenen Atmungsstörungen, Restless-Legs-Syndrom/Periodic Limb Movement Disorder (PLMD), Insomnie, Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen, Parasomnien, Hypoventilationen, Beeinträchtigung der Schlafqualität mit z.B. häufigem nächtlichen Erwachen, vermehrten Arousals oder Tiefschlafdefizit. Objektivierende Tests sollten bei nicht eindeutiger Vorgeschichte und Konstellation durchgeführt werden.

¹⁰ Solriamfetol ist derzeit einziges in Deutschland zugelassenes Medikament zur Behandlung der rEDS bei OSA nach vorangegangener Primärtherapie (z. B. CPAP oder UPS). Die Therapie sollte durch den betreuenden Schlafmediziner eingeleitet werden.

¹¹ Bei ungenügender Wirkung kann die Dosis nach frühestens 3 Tagen erhöht/optimiert werden. Bei Solriamfetol bedeutet dies eine mögliche Steigerung von 37,5 mg über 75 mg bis maximal 150 mg.

¹² Bei nicht therapierbarer residualer Tagesschläfrigkeit über Erwerbsunfähigkeit (EU), Arbeitsunfähigkeit (AU) oder Berentung befinden

Quelle: [18]

Zusammenfassung

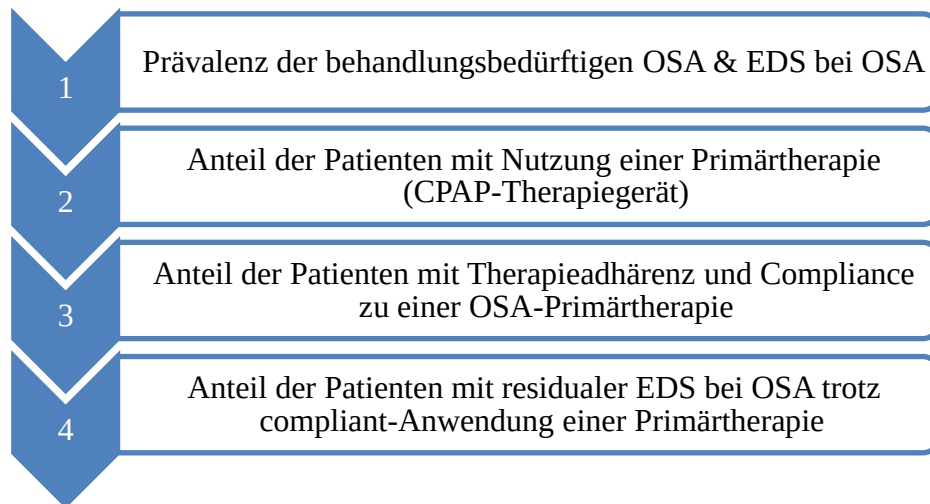
Zusammenfassend besteht für die Behandlung der residualen EDS bei OSA, welche trotz optimierter Standardtherapie persistiert, ein hoher medizinischer Bedarf, der durch das Arzneimittel Sunosi® gedeckt werden kann. Vor der Zulassung von Sunosi® wurde zum Teil Modafinil off-label und trotz der Sicherheitsbedenken für die Behandlung der EDS bei OSA eingesetzt, da keine therapeutische Alternative für dieses Patientenkollektiv bestand. Ohne Behandlung wären die Patienten aber einer sehr hohen Belastung durch die Symptomatik der EDS auf die Lebensqualität, den Arbeitsalltag und einer erhöhten Gefährdung für Unfälle im Straßenverkehr ausgesetzt. Mit Solriamfetol gibt es nun eine zugelassene und wirksame sowie sichere medikamentöse Therapie zur Behandlung der EDS bei OSA, die trotz optimierter OSA-Primärtherapie auftritt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Prävalenz

Um die Prävalenz der Zielpopulation von Solriamfetol im betreffenden Indikationsgebiet und in Übereinstimmung mit der Fachinformation für Deutschland zu bestimmen, werden die folgenden Teilschritte betrachtet:



Prävalenz der behandlungsbedürftigen OSA & EDS bei OSA

Zur Prävalenz der OSA in Deutschland liegen nur begrenzt Daten vor. Die S3-Leitlinie der DGSM nennt für die OSA (alle Schweregrade) basierend auf internationalen Studien eine Prävalenz von 3-7 % der erwachsenen Männer und 2-5 % der erwachsenen Frauen [1]. Anhand von Daten der Wisconsin Sleep Cohort Study aus den USA wird eine Prävalenz der behandlungsbedürftigen OSA ($AHI \geq 15$) von 10 % (Männer: 13 %, Frauen 6 %) berichtet. Der Anteil der OSA-Patienten mit EDS ($ESS \geq 10$) wird mit 14 % für Männer und 5 % für Frauen angegeben [1]. Das IQWiG berichtet basierend auf einem älteren Datensatz der Wisconsin Sleep Cohort Study und der Publikation von Young et al. 1993 aus den USA eine Prävalenz von 4 % bei Frauen und 9,1 % bei Männern mit behandlungsbedürftiger OSA ($AHI \geq 15/h$) [81]. Außerdem wird die Schweizer HypnoLaus Studie genannt, die für den Zeitraum 2009-2013 eine deutlich höhere Prävalenz von 49,7 % (Männer) und 23,4 % (Frauen) für die mittelgradige bis schwere OSA berichtet [81].

Generell ist von einem steigenden Trend der Prävalenz der OSA auszugehen. Bereits in den letzten 20 Jahren stieg diese um 14-55 % an [1]. Dies ist vermutlich auf den steigenden Anteil an adipösen Erwachsenen und die immer älter werdende Bevölkerung zurückzuführen – beides Risikofaktoren für die Entwicklung einer OSA [49, 50, 91].

Tabelle 3-3: Übersicht der Prävalenz der OSA aus unterschiedlichen Quellen

Quelle	Studie	Land	Charakteristika	Prävalenz OSA (%)		Methode
				AHI ≥ 5	AHI ≥ 15	
Relevante Quellen						
DGSM [1]	ICSD-3	International	OSA mit AHI ≥ 5	M: 3-7 W: 2-5		NB
	Wisconsin Sleep Cohort / Peppard et al. 2013	USA / Wisconsin	OSA mit AHI ≥ 15 n = 1.520 Alter: 30-60 Jahre Zeitraum: 1988-2011	M/W: 26	M/W: 10 M: 13 W: 6	PSG
Fietze et al. 2019 [92]	SHIP-Kohorte	Deutschland / Schleswig-Holstein	n = 1.208 Alter: 20-81 Zeitraum: 2008-2012	M/W: 46	M/W: 21	PSG
Nicht als relevant erachtete Quellen						
NICE [93]	Stradling 1998/2000	Großbritannien	OSAS	M: 0,5-1 W: 0,125-0,25		NB
IQWiG [81]	Wisconsin Sleep Cohort / Young et al. 1993	USA / Wisconsin	OSA mit AHI ≥ 15 n = 602 Alter: 30-60 Jahre Zeitraum: vor 1993		M: 9,1 W: 4,0	PSG
	Hypno-Laus Studie	Schweiz / Lausanne	n = 2.168 Alter: 35-75 Jahre Zeitraum: 2003-2006	M: 83,8 F: 60,8	M: 49,7 F: 23,4	PSG
Benjafield et al. 2019 [94]	Literaturreview / Algorithmus	Deutschland	18 Studien Alter: 30-69 Jahre Zeitraum 2001-2018	M/W: 60,1	M/W: 32,9	-
AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index; DGSM = Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin; IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; M = Männer; NB = Nicht bewertet; OSA = Obstruktive Schlafapnoe; PSG = Polysomnographie; W = Frauen						

Eine Übersicht der vorliegenden Daten zur Prävalenz der OSA aus internationalen und nationalen Quellen ist in Tabelle 3-3 dargestellt.

Für Deutschland liegen Daten aus der SHIP-Kohortenstudie zur Prävalenz der EDS bei OSA sowie der Verteilung der Schweregrade der OSA vor. Die Studie untersuchte zwischen 2008-2012 eine nicht-repräsentative Anzahl von 1.208 Probanden aus Schleswig-Holstein im Alter von 20-81 Jahren polysomnographisch. Die Studienergebnisse zeigen, dass bei 46 % der Probanden (59 % Männer, 33 % Frauen) eine milde bis schwere Form der OSA (AHI $\geq$ 5) vorliegt, bei 21 % findet sich eine moderate bis schwere OSA (AHI $\geq$ 15) und bei 8 % der Probanden eine schwere OSA (AHI $\geq$ 30) [92]. Die Prävalenz der EDS bei OSA liegt aber deutlich niedriger. Die geschätzte Prävalenz der OSA mit Symptomen der EDS

(ESS-Score > 10) bei milder-bis schwerer OSA ($AHI \geq 5$) wird von den Autoren mit 6,3 % (95 % KI 5,6, 7,0) angegeben. Bei OSA-Patienten mit moderater bis schwerer OSA ($AHI \geq 15$) beträgt der Anteil 2,8 % (95 % KI 2,3, 3,3). Männer waren häufiger betroffen als Frauen. Zudem wird berichtet, dass die EDS unabhängig vom AHI, d. h. dem Schweregrad der Erkrankung auftritt. Symptome der EDS (ESS-Wert > 10) zeigten 13 % der OSA-Patienten mit $AHI \geq 5$, 13 % mit $AHI \geq 15$ und 12 % mit $AHI \geq 30$. Eine Assoziationsanalyse mittels logistischer Regression ergab, dass die OSA selbst positiv mit dem Alter, BMI und der Waist-to-Hip-Ratio assoziiert ist. Das Auftreten der EDS war jedoch nicht signifikant mit dem AHI, d. h. dem Schweregrad der EDS assoziiert. Wie viele der Patienten eine residuale EDS, trotz primärer (CPAP-) Therapie der zugrundeliegenden Schlafapnoe aufweisen, wird in der Studie nicht berichtet [92].

Da die Daten der SHIP-Kohorte eine nicht-repräsentative Stichprobe zur Prävalenz der EDS bei OSA darstellen, werden im folgenden weitere Daten zur Prävalenz der OSA bzw. - wenn vorhanden - der EDS bei OSA aus Europa berichtet.

Eine aktuelle Schätzung von Benjafield et al. 2019 zur globalen Prävalenz der OSA - basierend auf einem Literaturreview und einem Algorithmus - gibt eine Prävalenz von geschätzt 32,9 % für die OSA ($AHI \geq 15/h$) für Erwachsene im Alter zwischen 30-69 Jahre für Deutschland an [94]. Dazu wurden über eine Literaturrecherche Studien identifiziert, die Daten zur Prävalenz angeben. Es wurde ein Algorithmus entwickelt um die globale Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe bei Personen im Alter von 30-69 Jahren zu schätzen. Die Prävalenz für Männer und Frauen wurde separat geschätzt, um dann eine Gesamtprävalenz zu ermitteln. Für Länder mit veröffentlichten Prävalenzschätzungen für obstruktive Schlafapnoe wurden diese Daten verwendet. Länder, für die keine Daten zur Verfügung standen, wurden mit ähnlichen Ländern mit Prävalenzdaten gematcht; Die Bestimmung der Ähnlichkeit der Länderbevölkerung erfolgte basierte auf dem Body-Mass-Index der Bevölkerung (BMI; innerhalb 1 kg/m²), Abstammung (kleinster Unterschied im Anteil der weißen, schwarzen und asiatischen Bevölkerung zwischen dem Land und dem Referenzland bzw. den Referenzländern Ländern) und der geografischen Nähe basierend auf Entfernung. In den Studien mit Prävalenzdaten wurden zum Teil ältere Kriterien zur OSA-Diagnostik verwendet (AASM 1999, AASM 2007), die nicht dem aktuellen Standard nach AASM 2012 entsprechen. Um die Kriterien vergleichbar zu machen, wurde der Konversionsalgorithmus von Duce et al. verwendet. Die globale Prävalenz liegt nach Benjafield et al. bei etwa 425 Mio. Erwachsenen zwischen 30-69 Jahren, welche eine behandlungsbedürftige OSA haben könnten [94]. In dem Algorithmus der Autoren wurde die Studie von Fietze et al. zur Schätzung der Prävalenz für Deutschland zugrunde gelegt [94]. Es erscheint daher adäquat die Daten der Originalpublikation von Fietze et al. in die Bestimmung der Prävalenz einzubeziehen, welche zusätzlich Angaben zum Anteil der OSA-Patienten mit EDS enthalten [92].

Die British Thoracic Society berichtet in einem NICE Technology Appraisal für Großbritannien eine Prävalenz des moderaten bis schweren OSAS von 0,5-1 % für Männer und ca. ein Viertel davon für Frauen [93]. Eine Aussage über das Vorliegen von EDS ist dem Bericht nicht zu

entnehmen. Die dem Bericht zugrunde liegenden Daten zur Prävalenz stammen aus einer älteren Studie von Stradling 1998/2000 und werden daher nicht weiter betrachtet [93].

Aus einer europaweiten, prospektiven Kohortenstudie (17 EU-Länder und Israel, ESADA-Datenbank) mit erwachsenen Patienten ($n = 6.555$) mit OSA ($AHI \geq 5/h$) wird ein Anteil von 20,5 % der Patienten mit Vorliegen von EDS ($ESS > 10$) berichtet. Die Daten wurden im Zeitraum von 2007 bis 2012 basierend auf dem ESADA Protokoll erhoben und umfassten ein PSG zur Ermittlung des AHI und der Verwendung des ESS-Scores zur Bestimmung der EDS [95]. Die Therapie-Adhärenz zu einer CPAP-Therapie wird von 1.067 Patienten mit 4,8 h/Nacht zum ersten Follow-up Besuch angegeben [95]. Angaben zur Verteilung der OSA-Schweregrade werden nicht berichtet. Aus der Studie lassen sich keine Aussagen zur Prävalenz der OSA in den einzelnen Ländern ableiten [95].

Jennum et al. 2021 berichten aus einer kross-sektionalen retrospektiven Beobachtungsstudie, der EU5 (5 EU-Länder Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und Großbritannien) National Health and Wellness Survey aus 2017, dass 32,9 % der diagnostizierten OSA-Patienten EDS aufweisen. Für Patienten mit EDS wurde eine milde EDS ($ESS 11-12$) bei 29,5 %, eine moderate EDS ($ESS 13-15$) bei 34,5 % und eine schwere EDS ($ESS 16-24$) bei 36,0 % berichtet. Für Deutschland wird ein Anteil von 36,0 % an OSA-Patienten mit EDS berichtet. Die Verteilung der Schweregrade in Deutschland erwies sich als ähnlich zur europäischen Kohorte. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie und da die Diagnose der OSA nicht durch ein PSG bestätigt wurde, sondern mit einem internet-basierten, selbst auszufüllenden Fragebogen erhoben wurde, ergeben sich Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Studie [39]. Daher wurde die Studie nicht zur Bestimmung der Prävalenz herangezogen.

Zur Prävalenz der OSA/EDS bei OSA wurden in Europa außerdem verschiedene populationsbasierte Studien durchgeführt, die für die milde bis schwere OSA ($AHI \geq 5$) eine Spanne der Prävalenz von 26-83,8 % für Männer und 28-60,8 % für Frauen berichten [94]. Die Prävalenz für das behandlungsbedürftige OSA-Syndrom (OSAS), d. h. Vorliegen eines $AHI \geq 5 + EDS$, liegen deutlich niedriger mit Angaben von 3,4-12,5 % für Männer und 3,0-17,0 % für Frauen. Die Studien wurden entweder in einem zweistufigen Design durchgeführt, mit Versendung von Fragebögen und anschließendem PSG an zufällig ausgewählten Respondern der Stufe 1 (Identifikation über den Fragebogen) oder untersuchten alle Probanden mit Fragebögen und PSG [96-99]. Allerdings sind die Studien nur bedingt vergleichbar, da sie in unterschiedlichen Zeiträumen durchgeführt wurden und zum Teil verschiedene Definitionen für das OSAS mit $AHI \geq 5$ oder ≥ 10 verwendeten (siehe Tabelle 3-4) [96-99]. Die Studien konnten aus verschiedenen Gründen nicht für die Bestimmung der Prävalenz als Grundlage dienen. Die Ergebnisse und der Grund für den Ausschluss der einzelnen Studien werden im folgenden Abschnitt kurz erläutert.

Die populationsbasierte spanische Studie von Duran et al. 2001 untersuchte die Prävalenz der OSA bei 2.148 Probanden aus dem Baskenland (Spanien) zwischen Juli 1993 und November 1997. Die Studie berichtet eine Prävalenz der milden bis schweren OSA ($AHI \geq 5$) von 26,7 % (26,0 % Männer und 28,0 % Frauen) und der mittelgradigen bis schweren OSA ($AHI \geq 15$) von 14 % (Männer) bzw. 7 % (Frauen). 3,4 % der Männer und 3,0 % der Frauen mit $AHI \geq 10$

weisen zusätzlich EDS auf. Starke Limitation der Aussagekraft der Studienergebnisse ergeben sich, da für 390 Probanden keine vollständige PSG durchgeführt wurde, sondern bei den Untersuchungen Geräte mit begrenzten Kanälen ohne direkte Luftstrommessung verwendet wurden, was nicht den aktuellen Standards entspricht [96].

Eine populationsbasierte, polnische Studie aus dem Jahr 1993 mit 676 Probanden aus Warschau zwischen 41-75 Jahren identifizierte eine 4-fach höhere Prävalenz des OSAS bei Männern (11,2 %) als bei Frauen (3,4 %). Hier wurde für das Auftreten der EDS eine Untergrenze von $ESS \geq 11$ verwendet, anstatt des üblichen Wertes von $ESS \geq 10$ [99]. Daher sind die Daten zur Prävalenz der EDS bei OSA nicht unmittelbar vergleichbar mit den Ergebnissen aus anderen Studien. Auch aufgrund der nicht-repräsentativen Stichprobe werden die Daten nicht zur Bestimmung der Prävalenz herangezogen.

Die Schweizer Kohortenstudie HypnoLaus von 2015 kommt im Vergleich zu den zuvor genannten Studien zu anderen Ergebnissen hinsichtlich der Prävalenz der OSA. Die Studie untersuchte im Zeitraum von 2009-2013 Probanden zwischen 35-75 Jahren aus Lausanne mithilfe eines portablen PSG. Die Analyse ergab eine deutlich höhere Prävalenz für die leichte bis schwere OSA von 83,8 % (Männer) und 60,8 % (Frauen). Behandlungsbedürftig ist allerdings nur die OSA mit $AHI \geq 15$ oder OSA mit $AHI \geq 5$ + EDS, sodass die Anzahl der Patienten deutlich niedriger liegt [1]. Für die mittelgradige bis schwere OSA ($AHI \geq 15$) wird eine Prävalenz von 49,7 % (Männer) und 23,4 % (Frauen) angegeben. Für das Auftreten der EDS bei OSA werden Werte angegeben von 12,5 % bei den Männern und 5,9 % bei den Frauen mit milder bis schwerer OSA [98]. Die aus dieser Studie angegebene Prävalenz liegt höher als die Prävalenz aus den weiteren zuvor vorgestellten europäischen Studien. Dies könnte daran liegen, dass die Population zwischen 35-75 Jahren war, was nur einen Ausschnitt der möglichen betroffenen Gesamtpopulation darstellt. Mit höherem Alter steigt jedoch die Prävalenz der OSA, sodass sich durch diese Selektion eine Verzerrung ergeben könnte. Weiterhin wurde die Studie ausschließlich in Lausanne durchgeführt und ist daher als nicht-repräsentativ für die Schweiz einzustufen. Ein weiterer Selektionsbias könnte sich daraus ergeben, dass die Probanden aus der Vorläuferstudie CoLaus/PsyCoLaus rekrutiert wurden, die bereit waren erneut eine physische und psychische Untersuchung durchzuführen [98].

Tabelle 3-4: Übersicht der Prävalenz der OSA mit EDS aus europäischen Studien

Land	Studie	Charakteristika	Prävalenz OSA (%)			Methode
			AHI ≥ 5	AHI ≥ 15	AHI ≥ 5 + EDS	
Relevante Quellen						
Deutschland	Fietze et al. 2019 [92]	Probanden aus Schleswig-Holstein Alter: 20-81 Jahre n = 1208 Zeitraum 2008-2012	46	21	6,3 AHI ≥ 15 + EDS: 2,8	PSG
Europa	Saaresranta et al. 2016 [95]	Probanden aus 17 EU-Ländern und Israel Alter: 18-85 Jahre n = 6.555 Zeitraum 2007-2012			20,5 % der OSA-Patienten	PSG, ESS
Nicht als relevant erachtete Quellen						
Europa	Jennum et al. 2021 [39]	OSA-Patienten aus 5 EU-Ländern			32,9 % der OSA-Patienten 36 % in DE	ESS
Schweiz	Heinzer 2015 [98]	Teilnehmer der CoLaus/Psy Laus Studie Alter: 35-75 Jahre Zeitraum: 2003-2006	M: 83,8 W: 60,8	M: 49,7 W: 23,4	M: 12,5 W: 5,9	Home PSG
Spanien	Duran et al. 2001 [96]	Allgemeine Bevölkerung (Baskenland) Alter: 30-70 Jahre n = 2.148 Zeitraum: 1993-1997	M: 26,2 W: 28 Gesamt: 26,7	M: 14,2 W: 7,0	AHI ≥ 10 + EDS M: 3,4 W: 3,0	PSG / begrenzte Kanäle
Polen	Plywaczewski 2008 [99]	Einwohner von Warschau Alter: 41-72 Jahre Zeitraum: 1993	27,8	AHI > 10: 14,3	AHI > 10 + ESS ≥11 M: 11,2 W: 3,4	PSG / Home PSG
Schweden	Franklin 2013 [97]	Frauen in Uppsala, Schweden Alter: 20-70 Jahre Zeitraum: 2000	W: 50	W: 20	W: 17	Home PSG
AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index; EDS = Exzessive Tagesschläfrigkeit; M = Männer; OSA = Obstruktive Schlafapnoe; PSG = Polysomnographie; W = Frauen						

In der Gesamtschau liegen sehr unterschiedliche Angaben zur Prävalenz der behandlungsbedürftigen OSA bzw. der EDS bei OSA aus populationsbasierten Studien und allgemein verfügbaren Quellen vor. Die Studie von Fietze et al. gibt umfassende Angaben zur Prävalenz der OSA und der EDS bei OSA für Deutschland an, sodass diese maßgeblich zur

Bestimmung der Prävalenz zugrunde gelegt wird [92]. Da die Studie von Fietze et al. eine nicht-repräsentative Stichprobe darstellt und folgend mit Unsicherheiten behaftet ist, wird zusätzlich auf die Daten der DGSM Bezug genommen. Die DGSM gibt als aktuelle Schätzung zur Prävalenz der OSA in Deutschland die aktualisierten Daten der Wisconsin Sleep Cohort an [1]. Daher werden diese beiden Angaben in die Bestimmung der Prävalenz der Zielpopulation von Solriamfetol einbezogen.

Die weiteren vorgestellten Studien / Quellen werden nicht einbezogen, da sie entweder veraltete Angaben enthalten (Angaben des IQWiG, NICE [93, 100]) oder auf Basis der vorliegenden Daten der SHIP-Kohorte eine Schätzung der Prävalenz lieferten (siehe Benjafield et al. 2019 [94])

Basierend auf der vorgestellten Literatur weisen die Daten von Fietze et al und die Angaben der DGSM aus der Wisconsin Sleep Cohort die beste Evidenz für die Prävalenz der OSA in Deutschland auf. Es wird basierend auf diesen Daten eine Spanne von 10-21 % für die Prävalenz der OSA angenommen [1, 92].

Die Prävalenz der EDS bei OSA kann aufgrund der vorliegenden Daten näherungsweise geschätzt werden. Ausgehend von den Daten der ESADA-Kohorte wird ein Anteil von 20,5 % der OSA Patienten geschätzt, die eine EDS aufweisen [95]. Nach der Studie von Fietze et al. liegt eine Prävalenz von 6,3 % der EDS bei OSA in Deutschland vor [92]. Damit ergibt sich für die Prävalenz der EDS bei OSA eine Untergrenze von 2,05 % (20,5 % von 10 % [Schätzung der DGSM für die Prävalenz der OSA [1]]) und eine obere Grenze von 6,3 % entsprechend den Angaben zur Prävalenz aus der der SHIP-Kohorte [92]. Alle weiteren Quellen zur Prävalenz der EDS bei OSA wurden aus der Betrachtung ausgeschlossen, da entweder methodische Mängel vorlagen (anderer Threshold ESS, PSG Messung nicht nach aktuellem Standard), der Evidenzgrad mit einer retrospektiven Betrachtung niedrig ausfiel oder die Zeiträume der Durchführung der Studien stark unterschiedlich war.

Anteil der OSA-Patienten, die eine Primärtherapie (z. B. Atemüberdrucktherapie-Gerät; CPAP) nutzen

Um bei der Prävalenzberechnung den Anteil der OSA-Patienten zu berücksichtigen, welche eine Primärtherapie nutzen, wurden Daten zur Nutzung der Primärtherapie für Deutschland gesucht.

Zur Nutzung von CPAP-Therapiegeräte liegen Verordnungsdaten der BARMER vor, welche aus dem Jahr 2013 von 88.000 Patienten mit CPAP-Therapie Verordnungen (VO) berichten, während aufgrund vertraglicher Modifikationen aus dem Jahr 2015 von einer sinkenden Anzahl an 46.000 Patienten mit VO für ein CPAP-Atemtherapiegerät berichtet wird [101]. Da aufgrund der vertraglichen Modifikationen die genannte Patientenzahl von 46.000 Patienten aus dem Jahr 2015 nicht valide erscheint, wird die Anzahl von 88.000 Patienten im Jahr 2013 für die weitere Berechnung der Prävalenz als Grundlage verwendet. Bezogen auf die Gesamtzahl der

BARMER-Versicherten aus dem Jahr 2013 mit 8.979.787 Personen ergibt sich eine Verordnungsquote von 0,98 % [101].

Ausschreibungen der Techniker Krankenkasse zu Schlaftherapiegeräten (hauptsächlich CPAP oder APAP/Bi-level Geräte) aus dem Jahr 2016 zeigen hochgerechnet eine ähnliche Anzahl von 0,8 Atemtherapiegeräten pro 100 Versicherte für das Jahr 2016. Da die Daten lediglich auf Ausschreibungen beruhen und nicht die Verordnungsquote zeigen, werden diese nicht zur Herleitung der Prävalenz herangezogen [102].

Gemäß Angaben der DGSM nutzen aktuell ca. 1 Mio. Patienten eine CPAP-Therapie. Hierzu werden allerdings keine Angaben von Quellen zu dieser genannten Anzahl gemacht, sodass die Angabe der DGSM vermutlich eher eine grobe Schätzung darstellt und nicht zur weiteren Betrachtung herangezogen wird [103, 104].

Tabelle 3-5: Krankenkassendaten zur Verordnung von CPAP-Therapiegeräten

Item	Anzahl	Quelle
Patienten mit CPAP-Atemtherapiegerät (2013, BARMER)	88.000 entspricht 0,98 % der BARMER Versicherten	[101]
Patienten mit CPAP-Atemtherapiegerät (2015, BARMER)	46.000 entspricht 0,517 % der BARMER-Versicherten	
Ausschreibung der TK für Schlaftherapiegeräte (2016, TK)	0,8 VO pro 100 Versicherte	[102]
TK = Techniker Krankenkasse, VO = Verordnung		

Hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung ≥ 18 Jahre (Stichtag 31.09.2020 [105, 106]) ergibt sich ausgehend von den Daten der BARMER eine Anzahl von 684.825 Patienten mit Verordnungen von CPAP-Therapiegeräten im Jahr 2020 wie folgt:

Patienten mit CPAP VO = Deutsche Bevölkerung 2020 (≥ 18 Jahre) * (VO-Quote CPAP)

$$(69.880.067 * 0,98) / 100 = 684.825 \text{ Patienten mit VO}$$

Es wird angenommen, dass es sich bei den Angaben der BARMER um Neu- und Folgeverordnungen handelt sodass diese Daten eine Übersicht zu den aktuellen Patientenzahlen geben [107]. CPAP-Atemtherapiegeräte werden allerdings nicht ausschließlich zur Behandlung der OSA genutzt, sondern sind auch zur nicht-invasiven und nicht-lebenserhaltenden Beatmung von Patienten mit respiratorischer Insuffizienz indiziert [108]. Daher ist die Schätzung der OSA-Patienten mit Atemüberdrucktherapie auf Basis der BARMER Daten mit Unsicherheiten behaftet.

Nationale Daten zur Nutzung von anderen, alternativen apparativen OSA-Therapien, wie der UPS liegen nicht vor. Da diese aber auch bis zum Jahr 2020 nicht erstattungsfähig waren, können hierzu keine Daten über die Verschreibung existieren und herangezogen werden [80]. Zusätzlich wurden Daten aus der Datenbank des Instituts für das Entgeltsystem im

Krankenhaus (InEK) ausgelesen, um den Anteil der Patienten mit Operation zu evaluieren. Die Daten des InEK zeigen, dass ca. 6.200 OSA-Patienten (ICD10 Code G47.31) im Jahr 2019 zur Behandlung der OSA operiert wurden oder ein Neurostimulator implantiert wurde [109]. Damit ergibt sich, bezogen auf die insgesamt geschätzte OSA-Population ein geringer Anteil an Patienten, die überhaupt stationär operativ behandelt worden sind. Dies entspricht der Einschätzung, dass Operationen zur Behandlung der OSA nur in Einzelfällen vorgenommen werden, da entsprechende anatomische Grundvoraussetzungen für eine Operation die Indikation für eine Operation darstellen. Da der Anteil der Patienten mit Operation sehr gering ausfällt, wird dieser nicht in die weiteren Berechnungen zur Prävalenz einbezogen.

Therapieadhärenz und Compliance zur OSA-Primärtherapie

In der nationalen S3-Leitlinie der DGSM wird für die internationale Compliance (d. h. adäquate Nutzungszeit) zur Primärtherapie mit CPAP ein Anteil von 40-60 % angegeben. Gleichzeitig wird darauf hingewiesen, dass nur wenig aktuelle Daten zur Compliance vorliegen [1]. Nach Angaben der S3-Leitlinie nutzen ca. 70 % der Patienten die Therapie in den ersten 4 Jahren etwa 5,3 h (Spanne 4,4-6,2) pro Nacht [1, 72]. Europäische Daten zeigen eine höhere Compliance von 65-80 % und eine Therapieadhärenz (d. h. Beibehaltung der Therapie) von 85 % [1, 76].

Daten zur Adhärenz aus Deutschland liegen aus einer Studie von Wöhrle et al. 2018 vor [110]. Diese Studie untersuchte die Adhärenz von OSA-Patienten gegenüber einer PAP-Therapie im ersten Jahr der Nutzung und mögliche Prädiktoren für den Abbruch der Therapie. Dazu wurden Daten von 98.329 OSA-Patienten mit initialer PAP-Therapie, die zwischen 2009 und 2014 begonnen wurde, eines deutschen Anbieters von häuslicher Pflege herangezogen. Die Analyse ergab einen Anteil von 12 % der Patienten, welche die Therapie abbrachen. Es brachen häufiger jüngere Probanden (< 30 Jahren; 15 %) und die Altersgruppe ≥ 80 Jahre (19,8 %) die Therapie ab, als Probanden im Alter 50-59 mit 9,9 %. Signifikant häufiger als Männer brachen Frauen die Therapie ab (HR 1,48, 95 % KI 1,42, 1,54) sowie gesetzlich im Vergleich zu privat Versicherten (HR 1,75; 95 % KI 1,64, 1,86) und Nutzern von APAP / Fixed-level CPAP vs. adaptive Servo-Ventilation (HR 1,28; 95 % KI 1,2, 1,38) [110].

Aus einer Studie von Galetke et al. 2011 werden weitere Ergebnisse zur Therapie-Compliance und Adhärenz zur PAP-Therapie aus Deutschland berichtet [111]. Patienten mit OSA (n = 303, mittlerer AHI = 33,2, mittlere ESS = 9,2), die zwischen Mai 2004 und Mai 2005 eine PAP-Therapie am Schlaflabor des Bethanien Krankenhauses Solingen gestartet hatten, wurden im Rahmen der klinischen Routine-Versorgung mindestens ein Jahr lang nachverfolgt. Nach einem medianen Follow-up von 13 Monaten (Spanne 7-18 Monate) waren 191 Patienten (63 %) weiterhin unter Therapie, während 83 (27,4 %) die Therapie abgebrochen hatten und 9,6 % als lost to follow-up galten. Von den PAP-Nutzern lag zu 146 Patienten (74,6 %) mindestens ein Kontroll-PSG vor. Die subjektive Therapie-Compliance wurde von diesen Patienten mit 6,6 h / Nacht (SD 1,5) angegeben und objektiv über die Geräte mit 4,7 h / Nacht (SD 2,3) gemessen. Als häufige Gründe für den Abbruch der PAP-Therapie wurden von 24,1 % der Abbrecher Nebenwirkungen durch das Gerät, wie Leckage oder Hautreizung, Unbequemlichkeit des Gerätes (13,3 %) oder Klaustrophobie (12,1 %) angegeben [111]. Damit

liegen die hier berichteten Daten zur Adhärenz im Vergleich zur Studie von Wöhrle et al 2018 etwas niedriger [110]. Die niedrige Adhärenz könnte auf die in diesem Zeitraum noch unzureichende Anpassung der Geräte zurückzuführen sein. Da es im Laufe der Zeit viele Verbesserungen hinsichtlich der initialen Anpassung der Geräte, der Auswahl an verschiedenen Geräten und Maßnahmen zur Verbesserung der Adhärenz gab, liegt die Rate an Abbrechern – wie die Studie von Wöhrle zeigt – mittlerweile niedriger [1].

Wenn die Therapie beibehalten wird, steigt mit der Dauer der Therapie signifikant die Nutzungszeit. Dies belegt die retrospektive Auswertung von 4.821 deutschen OSA-Patienten mit CPAP-Therapie [107]. Die durchschnittliche Therapiedauer lag bei 3,5 Jahren (max. 15,8 Jahre). Die mittlere Nutzungsdauer/Nacht stieg signifikant mit der Therapiedauer an: 347 min für < 1 Jahr, 359 min für 1–2 Jahre, 397 min für 2–5 Jahre, 415 min für 5–10 Jahre und 419 min für > 10 Jahre. Auch die Anzahl der mittleren Nutzungstage/Woche erhöhte sich mit längerer Therapiedauer: 5,7 Tage/Woche für <1 Jahr, 5,9 Tage/Woche für 1–2 Jahre, 6,2 Tage/Woche für 2–5 Jahre, 6,5 Tage/Woche für 5–10 Jahre und 6,6 Tage/Woche für > 10 Jahre [107].

Weitere Daten zur Adhärenz und Compliance aus Deutschland liegen nicht vor. Daher werden für einen Gesamtüberblick auch Daten aus Europa herangezogen. Diese sind in Tabelle 3-6 in der Übersicht dargestellt.

Pepin et al. 2021 untersuchte in einer Analyse mit nationalen französischen Versicherungsdaten (ALASKA) die Langzeitabbruchrate bei CPAP-Therapie vor allem hinsichtlich der Relevanz von Komorbiditäten. Dazu wurden die Versorgungsdaten von naiven CPAP-Anwendern ≥ 18 Jahren ($n = 480.000$) herangezogen. Die CPAP-Abbruchraten lagen nach 1, 2 und 3 Jahren bei 23,1, 37,1 und 47,7 %. Eine multivariate Analyse ergab eine signifikant höhere Abbruchrate abhängig von der Altersgruppe, Geschlecht (HR 1,09 (95 % KI 1,08–1,10), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD; HR 1,12 (95 % KI 1,10–1,13)) und Diabetes (HR 1,18 (95 % KI 1,16–1,19)). Patienten mit Bluthochdruck behielten ihre Therapie eher bei mit einem HR von 0,96 (95 % KI 0,95–0,97) [112]. Über die Therapie-Compliance, d. h. hinsichtlich der Nutzungsdauer, liegen keine Daten vor.

Eine aktuelle italienische Studie von Zampogna et al. 2019 beobachtete 149 OSA-Patienten mit CPAP-Therapie über 10 Jahre. 56,4 % der Patienten verwendeten nach 10 Jahren noch ihr Gerät. Patienten, die im ersten Jahr eine Nutzungszeit von mehr als 4,5 h/Nacht aufwiesen, erreichten eine durchschnittliche Nutzungszeit von 6 h/Nacht [113].

Schoch et al. 2014 untersuchten 1.113 Patienten mit OSA-Syndrom in der Schweiz, die mit CPAP behandelt wurden, über eine mediane Dauer von 3 Jahren. Die Adhärenz zu Jahr 1 betrug 73 %, zu Jahr 5 noch 55 % und zu Jahr 10 noch 51 %. Die mittlere Nutzungsdauer betrug 6 h / Nacht, wobei 86 % der Patienten eine Compliant-Nutzung > 4 h / Nacht aufwiesen [114].

Eine dänische Studie von Jacobsen et al. 2017 berichtet von erstmaligen CPAP-Nutzern nach einer medianen Follow-up Zeit von 3 Jahren von einer Therapie-Adhärenz von 78 %. Patienten mit schwerer OSA zeigten eine höhere Adhärenz von 89 % im Vergleich zu Patienten mit moderater OSA (71 %) oder milder OSA (55 %). Die mediane CPAP-Nutzungszeit der

adhärenten Patienten betrug 5,5 h/Nacht (SD 1,9). Adhärente Patienten hatten einen signifikant höheren BMI, AHI und Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) als nicht-adhärente Patienten. In einem Cox Modell waren ausschließlich der AHI (HR 0,963, $p < 0,001$), ESS (HR 0,939, $p = 0,001$) und Rauchen (HR 1,576, $p = 0,022$) signifikant unabhängig mit Nicht-Adhärenz zur CPAP. Ein Compliant-Use von mind. 4h / Nacht in mehr als 70 % der Nächte wird für Patienten mit moderater OSA mit 82,6 % und mit schwerer OSA mit 84,4 % angegeben [115].

Der Zusammenhang zwischen hohem AHI und ESS und hoher Adhärenz zur CPAP-Therapie wurde auch in weiteren älteren europäischen Studien gezeigt. Krieger et al. 1999 verfolgte 608 OSA-Patienten für eine mittlere Zeit von 3,2 Jahre in Frankreich. Die Adhärenz für Patienten mit $AHI > 15$ war größer als 90 %, während Probanden mit einem $AHI \leq 15$ eine Adhärenz von 65 % zeigten. Die mittlere Nutzungszeit pro Nacht wird mit 5,7 h angegeben [116].

McArdle et al. 1999 beobachtete 1.103 OSA-Patienten mit CPAP-Nutzung in Schottland über einen Zeitraum von 1,8 Jahren. In dieser Studie waren sowohl der AHI als auch der ESS unabhängige Prädiktoren für die CPAP-Adhärenz. Patienten mit $AHI > 30$ und $ESS > 10$ zeigten eine Adhärenz von über 70 %. Die mittlere Nutzungszeit der CPAP-Therapie beträgt zwischen 5,6 - 6,2 h/Nacht [117].

Eine weitere Studie aus dem Vereinigten Königreich von Kohler et al. 2010 berichtet von 639 CPAP-Nutzen und einem medianen Follow-Up von 3,2 Jahren eine CPAP-Adhärenz von 85 % (nach 7 Jahren). Die mittlere Nutzungsdauer wird mit 6,2 h Nacht angegeben. Für 83 % der Patienten beträgt die nächtliche Nutzungsdauer mindestens 3,5 h [118].

Damit sind sowohl der Baseline-AHI/ODI sowie das Vorliegen von Komorbiditäten als auch der ESS auf der Grundlage dieser Studien als unabhängige Prädiktoren für eine Langzeit-Adhärenz der OSA-Patienten zu bewerten. Hinsichtlich des Indikationsgebietes von Solriamfetol ergibt sich daher, dass Patienten mit EDS bei OSA aufgrund der hohen ESS-Werte eine höhere Adhärenz zeigen als der Durchschnitt der OSA-Patienten. Die Compliance zur Therapie wird in den relevanten Studien mit einer hohen relativen Nutzungszeit von durchschnittlich über 5 h / Nacht beschrieben. Aus einzelnen Studien werden Werte von über 80 % der Nutzer mit mindestens 4 h / Nacht angegeben.

Tabelle 3-6: Übersicht der Studien zur Therapie-Adhärenz und Compliance von OSA-Patienten in Europa

Studie / Quelle	Land	Anzahl Probanden (n)	Follow-up	Therapie-Adhärenz	Compliance (Spanne)
S3 Leitlinie DGSM	Europa	-	4 Jahre	65-80 %	85 % 5,3 h (4,4-6,2)
Woehrle et al. 2018	Deutschland	98.329	-	88 %	-
Galetke et al. 2011	Deutschland	303	1 Jahr	63 %	4,7 h (SD 2,3)
Pepin et al. 2021	Frankreich	480.000	3 Jahre	23,1 % (Jahr 1) 37,1 % (Jahr 2) 47,7 % (Jahr 3)	NA
Zampogna et al. 2019	Italien	147	10 Jahre	56,4 % (10 Jahre)	Adhärente Gruppe (> 4,5 h/Nacht): 6 h/Nacht
Jacobsen 2017	Dänemark	695	3 Jahre	78 % 89 % (Schwere OSA)	5,5 h (SD 1,9) Compliant-use ¹ moderate OSA = 82,6 % schwere OSA = 84,4 %
Schoch 2014	Schweiz	1.113	3 Jahre	73 % (Jahr 1) 55 % (Jahr 5) 51 % (Jahr 10)	6 h 86 % mit > 4h
Krieger et al. 1996	Frankreich	608	3,2 Jahre	85 % (nach 7 Jahren) 90 % (AHI > 15) 65 % (AHI ≤ 15)	5,7 h
Kohler et al. 2010	UK	639	3,9 Jahre	81 % (nach 5 Jahren) 70 % (nach 10 Jahren)	6,2 h (4,5-7,3) 83 % mit mind. 3,5 h
McArdle et al. 1999	UK (Schottland)	1.103	1,8 Jahre	70 % (AHI > 30 und ESS > 10)	5,6-6,2 h
¹ Patienten, welche die CPAP > 70% der Nächte und > 4 Stunden pro Nacht nutzen AHI = Apnoe Hypopnoe Index; DGSM = Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin; NA = Nicht verfügbar; UK = Vereinigtes Königreich					

Prävalenz der residualen EDS bei OSA trotz OSA-Primärtherapie

Eine Übersicht der Datenlage zur Prävalenz der EDS bei OSA trotz Primärtherapie ist Tabelle 3-7 zu entnehmen.

Detaillierte Daten zur Prävalenz und Inzidenz der residualen EDS liegen aus der Kohortenstudie ESPRIT basierend auf der InGef (Institut für angewandte Gesundheitsforschung) - Forschungsdatenbank, einen anonymisierten repräsentativen Datensatz von Personen mit gesetzlicher Krankenversicherung in Deutschland (n = 4 Mio.), vor. Die Studie untersuchte die Prävalenz und Inzidenz der EDS bei OSA bei CPAP-behandelten OSA-Patienten. Diagnostizierte OSA-Patienten zwischen 18-79 Jahren wurden zur Evaluation des Auftretens einer EDS mittels eines Diagnostikschemas im Jahr 2016 aufgegriffen (siehe Abbildung 3-7).

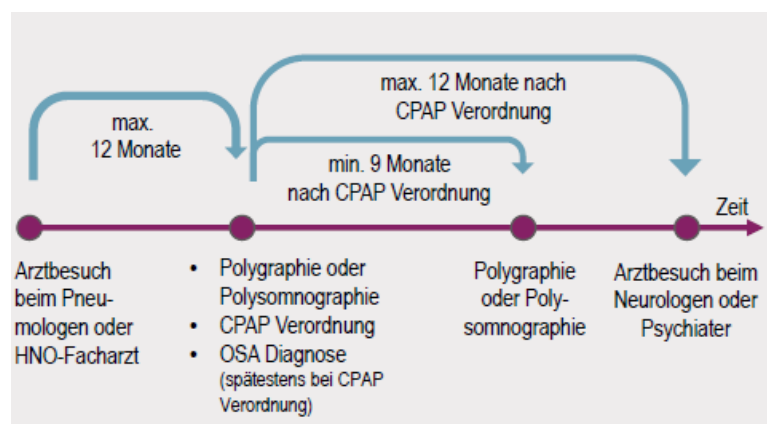


Abbildung 3-7: Diagnostikschema zur Identifizierung von OSA-Patienten mit residualer EDS.

Dieses Schema stellt die einzelnen Schritte nach, die ein Patient typischerweise während des Diagnostikprozesses in Deutschland durchläuft. Das Schema basiert auf Expertenmeinungen und -erfahrungen im Versorgungsalltag. Entnommen aus [48].

Anhand der Datenbank wurden 1.298 prävalente und 203 inzidente CPAP-behandelte OSA Patienten mit Anzeichen einer residualen EDS identifiziert. Gemäß der berichteten Hochrechnung auf die deutsche Bevölkerung ergibt sich eine Jahresprävalenz von 34.107 Patienten (41,1 pro 100.000 Einwohnern, 95 % KI 38,9-43,4) und eine Jahres-Inzidenz von 5.237 Patienten (6,4 pro 100.000 Einwohnern, 95 % KI 5,6-7,4). Basierend auf dem Datensatz liegt der Anteil an OSA-Patienten mit residualer EDS (n = 1.298) trotz CPAP-Therapie bei 6,4 % der CPAP-behandelten Patienten (CPAP-behandelte Patienten n = 20.249). Der Anteil an Männern liegt in der Population mit 67,87 % deutlich höher als der Anteil der Frauen mit 32,13 % [48]. Einschränkungen hinsichtlich des Datensatzes ergeben sich daraus, dass keine Daten zur Nutzungszeit der CPAP vorliegen.

Zusätzlich zu den vorliegenden deutschen Daten zur Prävalenz der EDS bei OSA werden im folgenden Abschnitt auch Daten aus Europa und internationale Daten herangezogen, um die Prävalenz zu evaluieren.

Javaheri et al. 2020 fassen internationale Prävalenzdaten in einem aktuellen Review zusammen und berichten über eine Prävalenz der EDS bei OSA zwischen 12 – 65 %, wenn eine compliant-Nutzung der Primärtherapie von ≥ 4 Stunden in 70 % der Nächte besteht. Es wird darauf hingewiesen, dass häufig auftretende, mit der OSA assoziierte Komorbiditäten wie Restless-Leg-Syndrom oder depressive Erkrankungen als Ursache für die EDS bei diesen Patienten in Frage kommen und vor Diagnose einer residualen EDS ausgeschlossen werden sollten [13]. Dementsprechend ist bei den Daten von Javaheri et al. zur Prävalenz der EDS bei OSA zu bedenken, dass Komorbiditäten als Ursache der OSA nicht ausgeschlossen wurden und die Daten daher nicht ausschließlich die Zielpopulation von Sunosi® abbilden.

Hinsichtlich der Prävalenz der residualen EDS bei OSA-Patienten mit CPAP-Therapie werden von Gasa et al. 2009 und Pepin et al. 2019 Daten aus Frankreich berichtet [14]. Gasa et al. geben aus einer Analyse des nationalen französischen Schlafregisters einen Anteil von 9 % bei einer CPAP-Nutzung von ≥ 6 h pro Nacht an [14, 23]. Pepin et al. berichten aus einer kross-sektionalen Studie aus 37 Zentren von 10 französischen Regionen und nach Ausschluss von assoziierten Komorbiditäten, wie des Restless-Leg-Syndroms oder depressiven Erkrankungen, einen Anteil von 6 % an OSA-Patienten, die an residualer EDS trotz adäquater CPAP-Nutzung leiden [14]. Gasa et al. beschreiben außerdem, dass in der Studie kein Zusammenhang zwischen der residualen exzessiven Schläfrigkeit und dem Body-Mass-Index, kardiovaskulären Komorbiditäten oder Diabetes festgestellt wurde [23].

Aus einer griechischen monozentrischen Studie wird von einem deutlich höheren Anteil von 55 % der mit CPAP-therapierten OSA-Patienten ($n = 208$) und compliant Nutzung (≥ 4 h / Nacht) mit weiterhin bestehender EDS (ESS-Werten > 10) berichtet [29]. Es ist anzumerken, dass es sich aufgrund des monozentrischen Designs der Studie um eine nicht-repräsentative Stichprobe handelt. Zudem wird ein Zusammenhang der residualen EDS mit einer begleitenden Depression und/oder einem hohen BMI berichtet [29]. Diese Komorbiditäten sind als Ursache der EDS damit nicht ausgeschlossen.

Weaver et al. 2007 berichten aus einer klinischen Studie zum Effekt einer CPAP-Therapie auf die EDS, dass 73 % der Patienten bei Nutzung der Therapie für ≥ 4 bis < 5 h pro Nacht für mindestens 3 Monate anhand des ESS als weiterhin schläfrig bewertet wurden. In der Studie wurde allerdings nicht auf Komorbiditäten oder andere Ursachen der EDS untersucht, sodass diese als Ursache der residualen EDS nicht ausgeschlossen werden können [21].

Eine multizentrische, klinische Studie aus den USA untersuchte 558 OSA-Patienten mit EDS, welche 6 Monate mit CPAP-Therapie behandelt wurden. Probanden, welche die Therapie mit mindestens 4 h / Nacht nutzten, zeigten in 18,1 % noch ESS-Werte über 10, während eine Nutzung von unter 4 Stunden pro Nacht zu einem größeren Anteil von 31 % mit anhaltendem hohen ESS führte. Eine Analyse mittels linearer Regression wies nach, dass das Auftreten einer erhöhten Schläfrigkeit mit jüngerem Alter, höherem AHI und Depression assoziiert war. Die Autoren schließen daraus, dass die verbliebene EDS neben der CPAP-Nutzungszeit auch von anderen Faktoren abhängen könnte, und verweisen darauf, dass diese als Ursache der EDS ausgeschlossen werden sollte, bevor die Diagnose residuale EDS gestellt wird [24].

Tabelle 3-7: Prävalenz der EDS bei OSA trotz Primärtherapie

Land	Studie / Quelle	Charakteristika	Prävalenz EDS bei OSA trotz Primärtherapie	Anmerkung
Relevante Quellen				
Deutschland	ESPRIT / Nilius et al. 2020 [48]	GKV-Datensatz (n = 4 Mio) CPAP-behandelte OSA-Patienten mit EDS Alter: 18-79 Jahre	41,1 pro 100.000 (Spanne 38,9-43,4)	Keine Daten zur Compliance / Adhärenz
Frankreich	Pepin et al. 2019 [14]	Französisches Nationalregister OSA-Patienten mit EDS (n = 502)	6 %	Compliant-Anwendung der Primärtherapie (≥ 3 h/Nacht); Ausschluss von Komorbiditäten
	Gasa et al. 2013 [23]	Französisches Nationalregister (n = 36.000) OSA-Patienten mit EDS und CPAP-Nutzung (n = 1.047)	9 %	Compliant-Anwendung der Primärtherapie
Nicht relevante Quellen				
International	Review von Javaheri et al. 2020 [13]	Literaturreview Prävalenzdaten von OSA-Patienten mit EDS und Primärtherapie	12-65 %	Compliant-Anwendung der Primärtherapie Komorbiditäten möglich
Griechenland	Koutsourilakis et al. 2009 [29]	OSA-Patienten mit compliant-use der Primärtherapie (n = 208)	55 %	Compliant-Anwendung der Primärtherapie Komorbiditäten möglich
USA und Kanada	Weaver et al. 2007 [72]	Klinische Studie OSA-Patienten mit hohem Schweregrad (n = 149) EDS nach 3-monatiger Nutzung der CPAP-Therapie	73 % der CPAP-Nutzer	Compliant-Anwendung der Primärtherapie Komorbiditäten möglich
USA	Budhirajai et al. 2017 [24]	Klinische Studie APPLES OSA-Patienten (n = 1.105) EDS nach 6-monatiger Nutzung der CPAP-Therapie	18 % der CPAP-Nutzer	Compliant-Anwendung der Primärtherapie Komorbiditäten möglich
CPAP = Continuous positive airway pressure; EDS = Exzessive Tagesschläfrigkeit; OSA = Obstruktive Schlafapnoe				

In der Gesamtschau liefern die Daten der Studie von Pepin et al. und Nilius et al. die beste Näherung hinsichtlich der Prävalenz der EDS bei OSA, da in der Studie von Pepin et al. Komorbiditäten berücksichtigt wurden und Nilius et al. aus GKV-Daten und durch Nutzung eines Diagnostikalgorithmus den Anteil den Patienten sehr genau bestimmte, die an residualer EDS leiden [48]. Daher werden diese Daten maßgeblich zur Herleitung der Prävalenz herangezogen.

Herleitung der Prävalenz

In Tabelle 3-8 ist eine Übersicht der Kennzahlen zur Prävalenz EDS bei OSA dargestellt. Die Prävalenz der behandlungsbedürftigen OSA wird basierend auf den Angaben der DGSM und der SHIP-Kohorte auf eine Spanne von 10-21 % geschätzt [1, 92]. Die EDS bei OSA wurde basierend auf den Daten der europäischen ESADA-Kohorte und der deutschen SHIP-Kohorte auf einen Anteil von 2,05 – 6,3 % geschätzt [92, 95]. Dies entspricht bezogen auf die deutsche Bevölkerung (2020) über 18 Jahre 1.261.781 - 4.402.444 Patienten. Die Zielpopulation von Sunosi® umfasst Patienten mit Anwendung einer OSA-Primärtherapie. Daher werden im nächsten Schritt Daten zur Behandlung betrachtet.

Tabelle 3-8: Kennzahlen zur Prävalenz der EDS bei OSA

Item	Anzahl	Quelle
Kennzahlen		
Deutsche Bevölkerung (Stichtag 30.09.2020)	83.190.556	[105]
Anteil über 18 Jahre (2020) 84 %	69.880.067	[106]
Prävalenz behandlungsbedürftige OSA in Deutschland 10 - 21 %	6.988.007 - 14.674.814	[1, 100]
EDS bei OSA 2,05 – 6,3 %	1.261.781 - 4.402.444	[92, 95]

Die Daten der BARMER zur Nutzung von CPAP-Therapiegeräten wurden zur Herleitung der Prävalenz herangezogen, da diese eine valide Datenbasis liefern [101]. Hochgerechnet auf die Gesamtpopulation der erwachsenen Patienten in Deutschland ergibt sich eine Anzahl von 684.825 Patienten mit entsprechender VO [105, 106]. Da CPAP-Therapiegeräte auch bei anderen Indikationen außer der OSA eingesetzt werden, ist bei diesem Teilschritt vermutlich eine Unterschätzung gegeben. Es handelt sich hierbei aber um die beste Näherung hinsichtlich der VO der CPAP-Geräte.

Ausgehend von der herangezogenen Anzahl der Patienten mit CPAP-Atemtherapiegerät von 684.825 Patienten wird die Prävalenz für die Patienten mit residuale EDS bei OSA und bestehender Behandlung für Deutschland berechnet (siehe Tabelle 3-9) [119]. Die zuvor

berichteten Angaben aus der Literatur zeigen, dass in Deutschland bei OSA-Patienten eine Therapieadhärenz zur OSA-Primärtherapie von 63-88 % besteht [110, 111]. Damit wird hochgerechnet eine Anzahl von 431.440 - 602.646 Patienten die Therapie nach Initiation beibehalten. Etwa 70 % der Patienten nutzen die Primärtherapie mehr als 4 h / Nacht, was als mindeste Nutzungsdauer für einen therapeutischen Effekt auf die Grunderkrankung OSA aus klinischer Sicht angesehen wird [1, 18]. Damit ist von einer Spanne von 302.008 - 421.852 Patienten mit compliant-Anwendung der Therapie zu rechnen. Die residuale EDS ist nach Angaben der ESPRIT Studie und den Daten aus Frankreich bei 6,0 – 6,4 % der OSA-Patienten trotz optimierter Standardtherapie festzustellen [14, 48]. Somit kann eine Anzahl von 18.120 - 26.999 Patienten mit behandlungsbedürftiger residualer EDS trotz optimierter Standardtherapie in Deutschland im Jahr 2020 geschätzt werden. Dies entspricht bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 2020 einer Prävalenz von 21,8 - 32,5 pro 100.000 Einwohner [105].

Tabelle 3-9: Berechnung der Prävalenz der Erkrankung im relevanten Indikationsgebiet von Solriamfetol

Item	Anzahl	Quelle
Herleitung der Prävalenz der Zielpopulation		
Patienten mit CPAP-Therapiegerät in Deutschland im Jahr 2020	684.825	[101]
Adhärenz zur OSA-Primärtherapie 63-88 %	431.440 - 602.646	[110, 111]
Compliant zur OSA-Primärtherapie 70 %	302.008 - 421.852	[1]
EDS bei OSA und Compliant use der Primärtherapie 6,0 – 6,4 %	18.120 - 26.999	[14, 48]
Prävalenz EDS bei OSA und Compliant use der Primärtherapie	21,8 - 32,5 pro 100.000 Einwohner	

Inzidenz der residualen EDS bei OSA

Basierend auf populationsbasierten Studien aus den USA sind Inzidenzraten der EDS bei OSA bzw. der OSA geschätzt worden. Daten aus der Wisconsin Sleep Cohort (n = 554) ermitteln über 4 Jahre Follow-up mit PSG eine Inzidenzrate von 10,6 % Erwachsener, die einen $AHI \geq 5/h$ entwickeln. Die Cleveland Family Study verfolgte 286 Probanden über 5 Jahre und ergab einen 5-Jahresinzidenz von 7,5 % (15 % Männer, 8,2 % Frauen) für die Entwicklung einer mindestens moderaten OSA ($AHI > 15$) an. In der Sleep Heart Health Study (n = 2.968) betrug die Inzidenzrate über 5 Jahre für Personen mit einem $AHI < 5$, die einen $AHI \geq 15$ entwickelten, 11,1 % bei Männern und 4,9 % bei Frauen [120].

Wie bereits im Abschnitt zur Ermittlung der Prävalenz berichtet, wird von Nilius et al. 2020 in der Kohortenstudie ESPRIT eine Jahresinzidenz von 5.237 OSA-Patienten mit residualer EDS

(6,4 pro 100.000 Einwohnern, 95 % KI 5,6-7,4) für Deutschland berichtet. Angaben zur Compliance zur Primärtherapie gehen aus diesem Datensatz nicht hervor [48].

Um die Inzidenz der OSA in Deutschland zu ermitteln, wurde zusätzlich eine Auswertung der INeK-Datenbank nach Diagnosecode (G47.31) mit dem Datensatz aus 2019 durchgeführt [109]. Dieser Ansatz wird verfolgt, da gemäß der Richtlinie des G-BA zur Diagnostik der OSA die Diagnosestellung über eine Stufendiagnostik erfolgt, die auch die Durchführung einer PSG einschließt (siehe Abschnitt 3.2.1) [63]. Entsprechend der Stufendiagnostik ist eine stationäre Aufnahme des Patienten für eine PSG (2 Nächte Aufenthalt) oder eine ambulante Durchführung möglich. Die S3-Leitlinie der DGSM empfiehlt, eine PSG im Schlaflabor durchzuführen [62, 63]. Die Polygraphie wird als alleiniges diagnostisches Instrument zur Diagnose der OSA durch die DGSM nicht empfohlen [62]. Verlaufs- und Therapiekontrollen können allerdings polygraphisch erfolgen [62]. Dies wird auch in der BUB-Richtlinie ausgeführt [63].

Es wurden zuerst die Daten des InEK im Hinblick darauf ausgewertet, welche Patienten mit der Hauptdiagnose OSA (G47.31) ≥ 18 Jahre, stationär eine PSG oder Polygraphie erhalten haben (siehe Tabelle 3-10) [109]. Die Daten des InEK geben eine Anzahl von 75.6258 Fällen mit PSG an (Kode 1-790). Für eine Polygraphie werden 3.585 Fälle berichtet (Kode 1-791) [109]. Da die DGSM und die BUB-Richtlinie keine Empfehlung einer alleinigen Polygraphie zur Diagnose einer OSA gibt [62, 63] und es sich hierbei demnach um Kontrollen handelt, werden die Fälle mit PSG für die Bestimmung der Inzidenz zugrunde gelegt.

Tabelle 3-10: INeK Datensatz aus 2019 mit Hauptdiagnose G47.31 (OSA), ≥ 18 Jahre, geordnet nach Prozedur

Entnommen aus [109]

Diagnose	Kode	Prozedur	Fälle
G47.31	1-790	Polysomnographie	75.628
	1-791	Kardiorespiratorische Polygraphie	3.585
	8-717.0	Einstellung einer nasalen oder oronasalen Überdrucktherapie bei schlafbezogenen Atemstörungen: Ersteinstellung	39.354

Um die Zielpopulation von Solriamfetol zu betrachten – welche OSA-Patienten mit Primärtherapie umfasst – wurden die Daten des INeK hinsichtlich einer Ersteinstellung auf eine Überdrucktherapie ausgelesen. Die Ersteinstellung auf ein CPAP-Gerät soll gemäß BUB-Richtlinie unter kontinuierlicher polysomnographischer Überwachung in der Regel in zwei aufeinanderfolgenden Nächten durchgeführt werden und wird daher auch stationär durchgeführt [63]. Die InEK-Datenbank gibt unter dem Kode 8-717.0 (Einstellung einer nasalen oder oronasalen Überdrucktherapie bei schlafbezogenen Atemstörungen: Ersteinstellung) in Verbindung mit Kode 1-790 (PSG) insgesamt 39.354 Fälle an [109]. Bei diesen Patienten handelt es sich um die behandlungsbedürftige Population, die eine

Primärtherapie erhält. Anhand des InEK Datensatzes kann nicht ermittelt werden, ob die restliche Population mit der Diagnose OSA nicht behandlungsbedürftig ist, oder eine andere Therapie erhält (z. B. Operation).

Aus dem ambulanten Bereich werden vom WiDO Daten aus 2019 zum Leistungsgeschehen in der vertragsärztlichen Versorgung berichtet [121]. In den Bereichen Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Internisten, Nervenheilkunde (Neurologie und Psychiatrie) und Physikalische und rehabilitative Medizin liegen Abrechnungszahlen zur Gebührenordnung für Zahnärzte (GOZ) Nr. 30901 - Kardiorespiratorische Polysomnographie vor (siehe Tabelle 3-11). In der Gesamtsumme wurden 189.000 GOZs abgerechnet [121].

Aus den Daten des InEK geht hervor, dass 66,36 % der durchgeführten PSGs auf die Diagnose OSA (Code G37.41) zurückgehen. Der Anteil an CPAP-Ersteinstellungen lag bei 50,62 % [109]. Zur allgemeinen Versorgungslage der Polysomnographie wird aus dem Jahr 2008 auf Grundlage der bundesweiten pseudonymisierten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten berichtet, dass für 59.200 Patienten mind. eine PSG abgerechnet wurde [122]. Für rund 91 % wurde eine Diagnose einer Schlafstörung (ICD-10 G47) dokumentiert [122].

Basierend auf diesen Daten wird angenommen, dass eine Spanne von 66,36 – 91,0 % der Patienten mit PSG im ambulanten Bereich eine Diagnose einer OSA erhalten [109, 122]. Bei 50,62 % erfolgt eine Einstellung auf eine CPAP-Therapie [109]. Entsprechend ergibt sich eine Spanne von 62.804 – 86.123 inzidenten CPAP-Anwendern mit Diagnose OSA aus dem ambulanten Bereich im Jahr 2019.

Tabelle 3-11: Abrechnungsdaten zur Polysomnographie aus dem ambulanten Bereich aus dem Jahr 2019

Entnommen aus [121]

Abrechnungsposition	GOZ	Bereich	Anzahl in Tsd.
Kardiorespiratorische Polysomnographie	30901	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde	27.000
		Internisten	147.000
		Nervenheilkunde (Neurologie und Psychiatrie)	11.000
		Physikalische und rehabilitative Medizin	4.000
Total			189.000

Aus den vorgestellten Daten aus dem stationären und ambulanten Bereich kann die Inzidenz für Deutschland abgeleitet werden. Die Herleitung ist in der Übersicht in Tabelle 3-12 dargestellt. Zusammengerechnet aus den Daten des stationären und ambulanten Bereiches sind mit 102.158 – 125.420 inzidenten OSA-Patienten zu rechnen, die auf eine CPAP-Therapie

eingestellt werden. Wie zuvor bei der Herleitung der Prävalenz vorgestellt, werden 63 – 88 % der Patienten die Therapie beibehalten und 70 % eine compliant-Nutzung aufweisen [1, 110, 111]. Daraus ergibt sich eine Spanne von 64.359-110.420 adhärenenten Patienten und 45.051 - 77.294 compliant Anwendern. Aus den Daten zur Prävalenz geht hervor, dass 6,0 - 6,4 % der OSA-Patienten mit adäquater Primärtherapie eine residuale EDS aufweisen. Legt man diese Zahlen zugrunde, ergibt sich eine Anzahl von 2.703 – 4.947 inzidente Patienten im Jahr 2019. Dies entspricht einer Inzidenz von 3,25 – 5,95 pro 100.000 Einwohnern bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung (Stichtag 30.09.2020) [105] im Jahr 2020.

Tabelle 3-12: Herleitung der Inzidenz der Zielpopulation

Item	Anzahl	Quelle
CPAP-Erstnutzer im Jahr 2019	Stationär 39.354	[109]
	Ambulant 62.804 - 86.123	[121, 122]
	Gesamt 102.158 - 125.477	
Adhärenz zur CPAP-Therapie 63-88 %	64.359- 110.420	[110, 111]
Compliance zur CPAP-Therapie 70 %	45.051- 77.294	[1]
Anteil mit residualer EDS 6,0 – 6,4 %	2.703- 4.947	[14, 48]
Inzidenz (2020)	3,25 – 5,95 pro 100.000 Einwohner	[105]
CPAP = Continuous positive airway pressure; EDS = Übermäßige Tagesschläfrigkeit PSG = Polysomnographie		

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

Aus den international verfügbaren Daten zur Prävalenz und Inzidenz zur OSA geht hervor, dass eine steigende Anzahl an Patienten in den nächsten Jahren zu erwarten ist. Aus der Leitlinie der DGSM wird ein Anstieg der Prävalenz um 14 - 55 % in den letzten 20 Jahren berichtet. Dies könnte vor allem auf die verbesserte Diagnostik zurückzuführen sein, bei gleichzeitiger Beibehaltung der Grenzwerte [81]. Zudem ist durch den erhöhten Anteil an Erwachsenen mit Adipositas und der immer älter werdenden Bevölkerung auch mit einem Anstieg der Prävalenz und Inzidenz der OSA zu rechnen [49, 50, 81, 91]. Ein erhöhter BMI und höheres Alter haben sich als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer OSA in verschiedenen Studien erwiesen [1, 4, 49-51]. Inwiefern sich der Anstieg der Prävalenz der OSA auf das Auftreten der residualen EDS auswirkt, ist aus den vorliegenden Daten nicht abzuschätzen. Für einen erhöhten BMI, erhöhtes Alter, Geschlecht und Schweregrad der OSA gibt es Hinweise, dass keine signifikante Assoziation mit dem Auftreten der residualen EDS besteht [14, 23, 92]. Die Studien von Pepin et al und Gasa et al. konnten keine Assoziation mit der EDS bei OSA herstellen [14, 23]. Fietze et al. zeigte anhand einer deutschen Kohorte ebenso, dass keine

Assoziation des Auftretens der EDS bei OSA mit dem BMI und Alter und ebenso keine Verbindung zum Schweregrad der OSA besteht [92]. Die Studie von Pepin et al. gibt sogar eher Hinweise darauf, dass Patienten mit residualer EDS jünger sind als OSA-Patienten ohne residuale EDS [14]. Demnach ist unklar, ob die Prävalenz der residualen EDS bei OSA durch eine erhöhte Prävalenz der OSA beeinflusst wird. Es wird basierend auf der prozentualen Entwicklung der deutschen Bevölkerung eine Steigerung der Fallzahlen für die EDS bei OSA berechnet, die in Tabelle 3-13 dargestellt ist.

Tabelle 3-13: Vorausberechnung der Prävalenz der Zielpopulation von Solriamfetol

Item	2021	2022	2023	2024	2025
Angenommener Bevölkerungsstand zum Ende des Jahres ¹	83.494.000	83.591.000	83.654.000	83.681.000	83.672.000
Bevölkerung ≥ 18 Jahre ²	69.800.984	69.882.076	69.934.744	69.957.316	69.949.792
Inzidenz (Spanne)	2.714 - 4.966	2.704 - 4.966	2.706 - 4.951	2.707 - 4.953	2.707 - 4.952
Prävalenz (Spanne)	18.187 - 27.097	18.121 - 26.999	18.135 - 27.020	18.140 - 27.028	18.139 - 27.025
¹ herangezogenes Modell zur Bevölkerungsvorausberechnung BEV-VARIANTE-001. Dieses Modell beruht auf der Annahme einer moderaten Steigerung der Geburtenzahl und Lebenserwartung und einem niedrigen Wanderungssaldo. ² es wurde der aus dem Jahr 2020 bekannte, prozentuale Anteil der Bevölkerung ≤ 18 Jahre abgezogen (16,38 %)					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Sunosi® (Solriamfetol)	18.120 - 26.999	15.959 - 23.778

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Sunosi® ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte [11]. In Tabelle 3-15 sind alle Schritte zur Berechnung der Prävalenz und der Anzahl der Patienten in der GKV dargelegt [119].

Die Prävalenz und Inzidenz der EDS bei OSA, deren EDS durch eine OSA-Primärtherapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte, wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, hergeleitet und auf die Patienten in der GKV hochgerechnet.

Laut Bundesministerium für Gesundheit waren in Deutschland im Jahr 2020 im Durchschnitt rund 88,07 % der Bevölkerung (83.190.556 Mio.) in der GKV versichert (73.274.131 Mio.) [105, 123]. Von der Gesamtbevölkerung sind 69.880.067 Personen mindestens 18 Jahre alt (84 %) [106]. Die Anzahl an Erwachsenen (≥ 18 Jahre), die in der GKV versichert sind, beträgt damit 64.532.527 Mio.

Ausgehend von einer Prävalenz der EDS bei OSA trotz compliant Anwendung der Primärtherapie mit 18.120 - 26.999 Patienten ergibt sich eine Anzahl von 15.959 - 23.778 GKV-Patienten.

Tabelle 3-15: Berechnung der Prävalenz der Erkrankung im relevanten Indikationsgebiet von Solriamfetol

Item	Anzahl	Quelle
Herleitung der Prävalenz der Zielpopulation		
Patienten mit CPAP-Therapie in Deutschland	684.825	[101]
Adhärenz zur OSA-Primärtherapie 63-88 %	431.440 - 602.646	[110, 111]
Compliant zur OSA-Primärtherapie 70 %	302.008 - 421.852	[1]
EDS bei OSA und Compliant use der Primärtherapie 6,0 – 6,4 %	18.120 - 26.999	[14, 48]
Prävalenz EDS bei OSA und Compliant use der Primärtherapie	21,8 - 32,5 pro 100.000 Einwohner	
Anteil der Patienten in der GKV	15.959 - 23.778	[105, 106, 123]

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Sunosi® (Solriamfetol)	Erwachsene Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, 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	Gering	15.959 - 23.778

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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 von Solriamfetol dargelegt.

Im Vergleich zur zVT zeigt sich für Solriamfetol ein geringer Zusatznutzen durch einen Vorteil im Ansprechen auf die Therapie hinsichtlich der klinisch relevanten Verbesserung der residualen EDS gemessen am ESS-Score 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 (siehe Abschnitt 3.2.3) 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 (siehe Abschnitt 3.2.3) [105, 106, 123].

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung, S3-Leitlinie Nichterholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-001l_S3_SBAS_2017-08_2_verlaengert_und_Hinweis_Teil-Aktualisierung_2020-07.pdf, [Aufgerufen am: 27.05.2021]. 2017
2. Lurie, A. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. Adv Cardiol 2011; 46: 1-42.
3. Marin-Oto, M., Vicente, E., Marin, J. Long term management of obstructive sleep apnea and its comorbidities. Multidisciplinary Respiratory Medicine 2019; 14.
4. American Academy of Sleep Medicine, International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. [Aufgerufen am: 05.03.2019]. 2001
5. Kapur, V. K., Auckley, D. H., Chowdhuri, S., Kuhlmann, D. C., Mehra, R. et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American

Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med 2017; 13(3): 479-504.

6. Koehler, U., Apelt, S., Augsten, M., Dette, F., Jerrentrup, L. et al. Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe (OSA) – pathogenetische Faktoren. Pneumologie 2011; 65(03): 137-142.

7. Guilleminault, C., Brooks, S. N. Excessive daytime sleepiness: a challenge for the practising neurologist. Brain 2001; 124(Pt 8): 1482-91.

8. Zucconi, M., Ferri, R. ESRS - Sleep Medicine Textbook Chapter B1. Assessment of sleep disorders and diagnostic procedures 2014: 95-109.

9. IQWiG, Obstruktive Schlafapnoe URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/obstruktive-schlafapnoe.html>, [Aufgerufen am: 27.05.2021]. 2015

10. Gottlieb, D. J., Punjabi, N. M. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. Jama 2020; 323(14): 1389-1400.

11. 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

12. Dongol, E. M., Williams, A. J. Residual excessive sleepiness in patients with obstructive sleep apnea on treatment with continuous positive airway pressure. Curr Opin Pulm Med 2016; 22(6): 589-94.

13. Javaheri, S., Javaheri, S. Update on Persistent Excessive Daytime Sleepiness in OSA. Chest 2020; 158(2): 776-786.

14. 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.

15. Canessa, N., Castronovo, V., Cappa, S. F., Aloia, M. S., Marelli, S. et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(10): 1419-26.

16. Zhang, J., Weaver, T. E., Zhong, Z., Nisi, R. A., Martin, K. R. et al. White matter structural differences in OSA patients experiencing residual daytime sleepiness with high CPAP use: a non-Gaussian diffusion MRI study. *Sleep Med* 2019; 53: 51-59.
17. Veasey, S. C., Davis, C. W., Fenik, P., Zhan, G., Hsu, Y. J. et al. Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. *Sleep* 2004; 27(2): 194-201.
18. 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.
19. Ioannides, A. A., Liu, L., Kostopoulos, G. K. The Emergence of Spindles and K-Complexes and the Role of the Dorsal Caudal Part of the Anterior Cingulate as the Generator of K-Complexes. *Front Neurosci* 2019; 13: 814.
20. Rodenbeck, A., Binder, R., Geisler, P., Danker-Hopfe, H., Lund, R. et al. A Review of Sleep EEG Patterns. Part I: A Compilation of Amended Rules for Their Visual Recognition according to Rechtschaffen and Kales. *Somnologie* 2006; 10(4): 159-175.
21. Weaver, T. E., Maislin, G., Dinges, D. F., Bloxham, T., George, C. F. P. et al. Relationship Between Hours of CPAP Use and Achieving Normal Levels of Sleepiness and Daily Functioning. *Sleep* 2007; 30(6): 711-719.
22. Antic, N. A., Buchan, C., Esterman, A., Hensley, M., Naughton, M. T. et al. A randomized controlled trial of nurse-led care for symptomatic moderate-severe obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(6): 501-8.
23. 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.
24. Budhiraja, R., Kushida, C. A., Nichols, D. A., Walsh, J. K., Simon, R. D. et al. Predictors of sleepiness in obstructive sleep apnoea at baseline and after 6 months of continuous positive airway pressure therapy. *Eur Respir J* 2017; 50(5).
25. Bausmer, U., Gouveris, H., Selivanova, O., Goepel, B., Mann, W. Correlation of the Epworth Sleepiness Scale with respiratory sleep parameters in patients with sleep-related breathing disorders and upper airway pathology. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267(10): 1645-8.

26. Launois, S. H., Tamisier, R., Lévy, P., Pépin, J. L. On treatment but still sleepy: cause and management of residual sleepiness in obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19(6): 601-8.
27. Vernet, C., Redolfi, S., Attali, V., Konofal, E., Brion, A. et al. Residual sleepiness in obstructive sleep apnoea: phenotype and related symptoms. *Eur Respir J* 2011; 38(1): 98-105.
28. Werli, K. S., Otuyama, L. J., Bertolucci, P. H., Rizzi, C. F., Guilleminault, C. et al. Neurocognitive function in patients with residual excessive sleepiness from obstructive sleep apnea: a prospective, controlled study. *Sleep medicine* 2016; 26: 6-11.
29. Koutsourelakis, I., Perraki, E., Economou, N. T., Dimitrokalli, P., Vagiakis, E. et al. Predictors of residual sleepiness in adequately treated obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2009; 34(3): 687-93.
30. 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.
31. Rosenberg, R., Schweitzer, P. K., Steier, J., Pepin, J. L. Residual excessive daytime sleepiness in patients treated for obstructive sleep apnea: guidance for assessment, diagnosis, and management. *Postgrad Med* 2021: 1-12.
32. 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.
33. Mulgrew, A. T., Ryan, C. F., Fleetham, J. A., Cheema, R., Fox, N. et al. The impact of obstructive sleep apnea and daytime sleepiness on work limitation. *Sleep Med* 2007; 9(1): 42-53.
34. Garbarino, S., Guglielmi, O., Sanna, A., Mancardi, G. L., Magnavita, N. Risk of Occupational Accidents in Workers with Obstructive Sleep Apnea: Systematic Review and Meta-analysis. *Sleep* 2016; 39(6): 1211-1218.

35. 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.
36. Goncalves, M. A., Paiva, T., Ramos, E., Guilleminault, C. Obstructive sleep apnea syndrome, sleepiness, and quality of life. *Chest* 2004; 125(6): 2091-6.
37. Reimer, M. A., Flemons, W. W. Quality of life in sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2003; 7(4): 335-49.
38. Léger, D., Stepnowsky, C. The economic and societal burden of excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine Reviews* 2020; 51: 101275.
39. Jennum, P., Coaquira Castro, J., Mettam, S., Kharkevitch, T., Cambron-Mellott, M. J. Socioeconomic and humanistic burden of illness of excessive daytime sleepiness severity associated with obstructive sleep apnoea in the European Union 5. *Sleep Med* 2021; 84: 46-55.
40. Broström, A., Johansson, P., Strömberg, A., Albers, J., Mårtensson, 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.
41. Bonsignore, M. R., Randerath, W., Schiza, S., Verbraecken, J., Elliott, M. W. et al. European Respiratory Society Statement on Sleep Apnoea, Sleepiness and Driving Risk. *Eur Respir J* 2020.
42. Karimi, M., Hedner, J., Häbel, H., Nerman, O., Grote, L. Sleep apnea-related risk of motor vehicle accidents is reduced by continuous positive airway pressure: Swedish Traffic Accident Registry data. *Sleep* 2015; 38(3): 341-9.
43. Fanfulla, F., Pinna, G. D., Marrone, O., D'Artavilla Lupo, N., Arcovio, S. et al. Determinants of Sleepiness at Wheel and Missing Accidents in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Front Neurosci* 2021; 15: 656203.
44. Tregear, S., Reston, J., Schoelles, K., Phillips, B. Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2010; 33(10): 1373-80.

45. Sassani, A., Findley, L. J., Kryger, M., Goldlust, E., George, C. et al. Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2004; 27(3): 453-8.
46. Bonsignore, M. R., Randerath, W., Riha, R., Smyth, D., Gratziau, C. et al. New rules on driver licensing for patients with obstructive sleep apnoea: EU Directive 2014/85/EU. *Eur Respir J* 2016; 47(1): 39-41.
47. Bundesanstalt für Straßenwesen Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung, Stand: 31.12.2019. URL: <https://bast.opus.hbz-nrw.de/opus45-bast/frontdoor/deliver/index/docId/2330/file/M115-2019.pdf>, [Aufgerufen am: 17.08.2021]. 2019
48. , Nilius, G., Kallweit, U., Trümper, D, Vogelmann,T., Schubert, T. Prävalenz, Inzidenz und Charakteristika der CPAP behandelten OSA Patienten mit residualer EDS eine bevölkerungs repräsentative Krankenkassendaten Studie in Deutschland[Aufgerufen am: 05.11.2020]. 2020
49. Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S. et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328(17): 1230-5.
50. Young, T., Peppard, P. E., Gottlieb, D. J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(9): 1217-39.
51. Punjabi, N. M. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(2): 136-43.
52. Eikermann, M., Jordan, A. S., Chamberlin, N. L., Gautam, S., Wellman, A. et al. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest* 2007; 131(6): 1702-9.
53. Malhotra, A., Huang, Y., Fogel, R., Lazic, S., Pillar, G. et al. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med* 2006; 119(1): 72.e9-14.
54. Gislason, T., Johannsson, J. H., Haraldsson, A., Olafsdottir, B. R., Jonsdottir, H. et al. Familial predisposition and cosegregation analysis of adult obstructive sleep apnea and the sudden infant death syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(6): 833-8.

55. 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.
56. Sateia, M. J., Buysse, D. J., Krystal, A. D., Neubauer, D. N., Heald, J. L. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13(2): 307-349.
57. Johns, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14(6): 540-5.
58. Johns, M., Hocking, B. Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. *Sleep* 1997; 20(10): 844-9.
59. Parkes, J. D., Chen, S. Y., Clift, S. J., Dahlitz, M. J., Dunn, G. The clinical diagnosis of the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res* 1998; 7(1): 41-52.
60. Sateia, M. J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014; 146(5): 1387-1394.
61. Rodenbeck, A. Manual der American Academy of Sleep Medicine. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin* 2013; 17(2): 122-130.
62. 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.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss, Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006, zuletzt geändert am 17. Dezember 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2430/MVV-RL_2020-12-17_iK-2021-03-31.pdf, [Aufgerufen am: 16.06.2021]. 2020
64. Randerath, W. J., Hein, H., Arzt, M., Galetke, W., Nilius, G. et al. [Consensus paper on the diagnosis and treatment of sleep disordered breathing]. *Pneumologie* 2014; 68(2): 106-23.
65. 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.

66. Carneiro-Barrera, A., Díaz-Román, A., Guillén-Riquelme, A., Buéla-Casal, G. Weight loss and lifestyle interventions for obstructive sleep apnoea in adults: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2019; 20(5): 750-762.
67. Anandam, A., Akinnusi, M., Kufel, T., Porhomayon, J., El-Solh, A. A. Effects of dietary weight loss on obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2013; 17(1): 227-34.
68. Edwards, B. A., Bristow, C., O'Driscoll, D. M., Wong, A. M., Ghazi, L. et al. Assessing the impact of diet, exercise and the combination of the two as a treatment for OSA: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2019; 24(8): 740-751.
69. Jordan, A. S., McSharry, D. G., Malhotra, A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014; 383(9918): 736-47.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss, Einleitung des Beratungsverfahrens - Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen nach § 135 Abs. 1 SGB V. URL: <https://www.g-ba.de/beschluesse/3342/>, [Aufgerufen am: 31.10.2019]. 2019
71. GKV-Spitzenverband, CPAP-Systeme zur Behandlung schlafbezogener Atemstörungen. URL: https://hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de/produktlisteZurArt_input.action?paramArtId=653, [Aufgerufen am: 27.05.2021]. 2018
72. 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.
73. Askland, K., Wright, L., Wozniak, D. R., Emmanuel, T., Caston, J. et al. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4(4): Cd007736.
74. Chasens, E. R., Pack, A. I., Maislin, G., Dinges, D. F., Weaver, T. E. Claustrophobia and adherence to CPAP treatment. *West J Nurs Res* 2005; 27(3): 307-21.
75. Orth, M., Kotterba, S., Walther, J. W., Rasche, K., Schultze-Werninghaus, G. et al. Langzeit-Compliance der CPAP-Therapie - aktueller Stand, Prädiktoren und Interventionsmöglichkeiten. *Pneumologie* 2006; 60(08): 480-484.

76. 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.
77. Kushida, C. A., Chediak, A., Berry, R. B., Brown, L. K., Gozal, D. et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2008; 4(2): 157-71.
78. Kushida, C. A., Littner, M. R., Hirshkowitz, M., Morgenthaler, T. I., Alessi, C. A. et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006; 29(3): 375-80.
79. 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.
80. 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-Osa_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 12.04.2021]. 2020
81. 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
82. Verse, T., Dreher, A., Heiser, C., Herzog, M., Maurer, J. T. et al. Leitlinie: „HNO-spezifische Therapie der obstruktiven Schlafapnoe bei Erwachsenen“. AWM-Register Nr. 017/069, Klasse S2e 2015.
83. EMA, Assessment report for modafinil containing medicinal products - EMEA/H/A-31/1186. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/modafinil-h-31-1186-article-31-referral-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 12.04.2021]. 2011
84. Fritze, J. e. a. Psychostimulanzien: Spektrum der Verordnungen und Morbidität. *Psychopharmakotherapie* 2017; 24: 56-62.

85. 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

86. Europäische Kommission, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Ozawade. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210722152147/anx_152147_de.pdf, [Aufgerufen am: 03.09.2021]. 2021

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

88. Strollo, P. J., Jr., Hedner, J., Collop, N., Lorch, D. G., Jr., Chen, D. et al. Solriamfetol for the Treatment of Excessive Sleepiness in OSA: A Placebo-Controlled Randomized Withdrawal Study. Chest 2019; 155(2): 364-374.

89. 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.

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

91. Peppard, P. E., Young, T., Barnet, J. H., Palta, M., Hagen, E. W. et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol 2013; 177(9): 1006-14.

92. Fietze, I., Laharnar, N., Obst, A., Ewert, R., Felix, S. B. et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences – Results of SHIP-Trend. Journal of Sleep Research 2019; 28(5): e12770.

93. NICE, NICE technology appraisal – nasal continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnoea. Submission from British Thoracic Society URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta139/documents/cpap-acd-nonmanufacturer-submissions-british-thoracic-society2>, [Aufgerufen am: 12.04.2021]. 2007

94. Benjafield, A. V., Ayas, N. T., Eastwood, P. R., Heinzer, R., Ip, M. S. M. et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. The Lancet Respiratory Medicine 2019; 7(8): 687-698.

95. Saaresranta, T., Hedner, J., Bonsignore, M. R., Riha, R. L., McNicholas, W. T. et al. Clinical Phenotypes and Comorbidity in European Sleep Apnoea Patients. PLoS One 2016; 11(10): e0163439.
96. Duran, J., Esnaola, S., Rubio, R., Iztueta, A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(3 Pt 1): 685-9.
97. Franklin, K. A., Sahlin, C., Stenlund, H., Lindberg, E. Sleep apnoea is a common occurrence in females. Eur Respir J 2013; 41(3): 610-5.
98. Heinzer, R., Vat, S., Marques-Vidal, P., Marti-Soler, H., Andries, D. et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. Lancet Respir Med 2015; 3(4): 310-8.
99. PŁYWACZEWSKI, R., BEDNAREK, M., JONCZAK, L., ZIELIŃSKI, J. Sleep-disordered breathing in a middle-aged and older Polish urban population. Journal of Sleep Research 2008; 17(1): 73-81.
100. 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
101. BARMER GEK, Heil- und Hilfsmittelreport 2016. URL: <https://www.barmer.de/blob/77942/a6a48386ab57c7c566b58166a86d75bf/data/pdf-barmer-gek-heil-und-hilfsmittelreport-2016.pdf>, [Aufgerufen am: 09.04.2021]. 2016
102. , Ausschreibung der TK zur Vergabe von Schlaftherapiegeräten 2016/S 011-014779. URL: <https://ted.europa.eu/udl?uri=TED:NOTICE:14779-2016:TEXT:EN:HTML&src=0>, [Aufgerufen am: 09.04.2021]. 2016
103. Ärzteschaft, Schlafapnoe: Telemedizin kann Versorgung verbessern. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/114046/Schlafapnoe-Telemedizin-kann-Versorgung-verbessern>, [Aufgerufen am: 09.09.2021]. 2020

104. DGSM, Volkskrankheit krankhaftes Schnarchen und Schlafapnoe: Telemedizin bietet Chancen für kurzfristige Behandlungserfolge. URL: https://www.dgsm.de/fileadmin/aktionstag/2020/ATS_2020_Presstext_krankhaftes_Schnarchen.pdf, [Aufgerufen am: 09.09.2021]. 2020
105. Statistisches Bundesamt, Bevölkerung: Deutschland, Stichtag zum Quartalsende. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>, [Aufgerufen am: 21.04.2021]. 2020
106. Statistisches Bundesamt, 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland Variante G2L2W1. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2020&a=18,100&g>, [Aufgerufen am: 21.04.2021]. 2021
107. Woehrle, H., Graml, A., Weinreich, G. Adhärenz bei CPAP-Patienten in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Pneumologie 2012; 66(S 01): P323.
108. Löwenstein Medical Technology GmbH + Co. KG, Gebrauchsanweisung JOYCEeasy Nasal Mask. URL: <https://hul.de/produkt/joyceeasy-full-face/>, [Aufgerufen am: 27.05.2021].
109. INeK, Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020 - Hauptdiagnose G47.31. URL: https://datenbrowser.inek.org/DRG2019_2020?q=eyJhZ2VHcm91cCI6W10sImRyZyI6W10sImZ1cnRoZXJQcm9jZWRR1cmUiOltldLCJmdXJ0aGVyU2Vjb25kYXJ5RGhhZ25vc2lzljbXSwibWFpbkRpYWdub3NpcyI6W3siY29kZSI6Ikc0Ny4zMSIsImlkIjoyNTgxLCJuYW1lIjoyT2JzdHJ1a3RpdmVzIFNjaGxhZmFwbm9lLVN5bmRyb20ifV0sInByb2NlZHVyZSI6W10sInNlY29uZGFyeURpYWdub3NpcyI6W10sImJlZENsYXNzIjpbXX0%3D, [Aufgerufen am: 01.06.2021]. 2021
110. Woehrle, H., Arzt, M., Graml, A., Fietze, I., Young, P. et al. Predictors of positive airway pressure therapy termination in the first year: analysis of big data from a German homecare provider. BMC Pulm Med 2018; 18(1): 186.
111. Galetke, W., Puzzo, L., Priegnitz, C., Anduleit, N., Randerath, W. J. Long-term therapy with continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: adherence, side effects and predictors of withdrawal - a 'real-life' study. Respiration 2011; 82(2): 155-61.
112. Pépin, J. L., Bailly, S., Rinder, P., Adler, D., Szeftel, D. et al. CPAP Therapy Termination Rates by OSA Phenotype: A French Nationwide Database Analysis. J Clin Med 2021; 10(5).

113. Zampogna, E., Spanevello, A., Lucioni, A. M., Facchetti, C., Sotgiu, G. et al. Adherence to Continuous Positive Airway Pressure in patients with Obstructive Sleep Apnoea. A ten year real life study. *Respir Med* 2019; 150: 95-100.

114. Schoch, O. D., Baty, F., Niedermann, J., Rüdiger, J. J., Brutsche, M. H. Baseline Predictors of Adherence to Positive Airway Pressure Therapy for Sleep Apnea: A 10-Year Single-Center Observational Cohort Study. *Respiration* 2014; 87(2): 121-128.

115. Jacobsen, A. R., Eriksen, F., Hansen, R. W., Erlandsen, M., Thorup, L. et al. Determinants for adherence to continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. *PLoS One* 2017; 12(12): e0189614.

116. Krieger, J., Kurtz, D., Petiau, C., Sforza, E., Trautmann, D. Long-term compliance with CPAP therapy in obstructive sleep apnea patients and in snorers. *Sleep* 1996; 19(9 Suppl): S136-43.

117. McArdle, N., Devereux, G., Heidarnajad, H., Engleman, H. M., Mackay, T. W. et al. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(4 Pt 1): 1108-14.

118. Kohler, M., Smith, D., Tippet, V., Stradling, J. R. Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure. *Thorax* 2010; 65(9): 829-32.

119. Jazz Pharmaceuticals, Herleitung der Prävalenz der Zielpopulation "Erwachsene mit EDS bei OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte"[Aufgerufen am: 23.09.2021]. 2021

120. Lee, W., Nagubadi, S., Kryger, M. H., Mokhlesi, B. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: a Population-based Perspective. *Expert Rev Respir Med* 2008; 2(3): 349-364.

121. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), Das Leistungsgeschehen in der vertragsärztlichen Versorgung im Jahre 2019, Auswertung der GKV-Frequenzstatistik. URL: https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Forschung_Projekte/Ambulante_Versorgung/wido_amb_Frequenzstatistik_2019.pdf, [Aufgerufen am: 18.06.2021]. 2020

122. von Stillfried D, C. T. Inanspruchnahme der Polysomnographie (2008). Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 11/02. 2011.

123. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: März 2021). URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf, [Aufgerufen am: 17.06.2021]. 2021

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Solriamfetol (Sunosi®)	Erwachsene Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.	kontinuierlich, 1x täglich	365	1
Optimierte Standardtherapie (CPAP-Therapie)		kontinuierlich, mind. 4 h/Nacht	365	1
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Solriamfetol wird als kontinuierliche Behandlung zur Therapie der EDS bei Patienten mit OSA eingesetzt, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte. Dabei erforderlich ist für Solriamfetol eine einmal tägliche Gabe. Solriamfetol kann in der Dosis von 37,5 mg, 75 mg oder 150 mg gegeben werden. In der Fachinformation wird eine Anfangsdosis von 37,5 mg empfohlen und ggf. eine Einstellung nach klinischem Ansprechen. Die Therapie ist als chronische Behandlung anzusehen. Die Primärtherapie zur Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe ist beizubehalten.[1].

Die zVT der optimierten Standardtherapie besteht gemäß der Bestimmung des G-BA in einer Behandlung der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe [2]. Die Standardtherapie ist die Behandlung mittels einer CPAP-Therapie, welche gemäß aktueller Behandlungsempfehlungen mindestens 4 h/Nacht eingesetzt werden muss, da sich hierbei signifikante klinische Vorteile für die Patienten hinsichtlich Verbesserung des Symptoms der EDS und Behandlung der zugrundeliegenden Schlafapnoe gezeigt haben [3, 4]. Die Behandlungsempfehlung von mind. 4 h/Nacht werden auch in den Verträgen zur Versorgung mit CPAP-Therapiegeräten von den Krankenkassen als maßgeblich für die Weiterverordnung der Therapie bzw. deren weitere Erstattung genannt [5].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der

Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Solriamfetol (Sunosi®)	Erwachsene Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP- Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.	kontinuierlich, 1x täglich	365
Optimierte Standardtherapie (CPAP-Therapie)		kontinuierlich, mind. 4 h/Nacht	365
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Solriamfetol (Sunosi®)	Erwachsene Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.	365	½ Filmtablette à 75 mg für eine 37,5 mg Dosis oder 1 Filmtablette à 75 mg oder 150 mg	DDD = 75 mg 27.375 mg (13.687 – 54.750 mg)
Optimierte Standardtherapie (CPAP-Therapie)		365	Nicht zutreffend	Tägliche Nutzung des CPAP-Gerätes (mind. 4 h/Nacht) abgerechnet über Versorgungspauschalen

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen des zu berücksichtigenden Arzneimittels und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr. Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen basiert auf den auf dem deutschen Markt verfügbaren Packungsgrößen zu Solriamfetol.

Die Angaben zur DDD-Festlegung wurden der amtlichen ATC/DDD-Klassifizierung des Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO) entnommen [6].

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Solriamfetol

Für Sunosi® wurde offiziell eine DDD von 75 mg seitens des WiDO festgelegt [6]. In der Fachinformation wird je nach klinischem Ansprechen entweder eine Behandlung mit 37,5 mg,

75 mg oder mit 150 mg empfohlen. Für die Berechnung der Kosten wird, ausgehend von der DDD, im Folgenden eine durchschnittliche Dosis pro Tag von 75 mg angenommen, so dass sich ein Jahresverbrauch von durchschnittlich 27.375 mg pro Patient ergibt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zVT

Die optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe, i.d.R. CPAP-Therapie ist über den gesamten Zeitraum der Therapie, d. h. über 365 Tage im Jahr, beizubehalten.

Die Versorgung mit der CPAP wird durch die Krankenkassen über Versorgungspauschalen abgebildet. Es wird der aktuelle Vertrag der AOK Baden-Württemberg aus 2021 aufgrund der Aktualität und der großen Marktabdeckung herangezogen. Für die Erstversorgung mittels Verordnung wird bei der AOK über einen Zeitraum von 6 Monaten eine Pauschale angesetzt. Für die zweite und jede weitere Folgeverordnung wird ein Zeitraum von 12 Monaten für die Pauschale angegeben [5].

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

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Solriamfetol (Sunosi®)	Sunosi®, 75 mg, 28 Filmtabletten, PZN = 16243621	
	449,25 €	423,22 €
	Sunosi®, 150 mg, 28 Filmtabletten, PZN = 16243667	
	593,85 €	559,81 €
Optimierte Standardtherapie	Versorgungspauschale (Preise ohne MwSt) 1. Jahr: 295,50 – 1.375,00 € ab dem 2. Jahr: 211,00 – 1.350,00 €	Entspricht dem Preis (ohne MwSt) der Pauschale

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zu den Kosten von Solriamfetol

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis in der jeweiligen Dosierung gemäß den Angaben in Abschnitt 3.3.2, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte). Dazu wurde die Handelsform mit dem für die Krankenkassen günstigsten Preis pro mg herangezogen. Alle angegebenen gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V spiegeln den aktuellen Stand gemäß Lauertaxe vom 1. Juni 2021 wider. Ein Erstattungsbetrag von Sunosi® in dem Indikationsgebiet Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) wurde folgend dem ersten Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 130b Abs. 3a SGB V mit dem GKV-SV verhandelt und gilt seit dem 15.05.2021. Es wurde die Nicht-Ablösung des Herstellerrabattes vereinbart.

Solriamfetol (Sunosi®) steht als 75 mg Tablette und als 150 mg Tablette zur Verfügung. Zur Berechnung der Tagestherapiekosten wurde die vom WIdO für Solriamfetol festgelegte DDD von 75 mg angenommen [6].

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

- 24,26 € Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % des PPU)
- 1,77 € Apothekenabschlag nach § 130 SGB V (1,77 €)

Daraus ergibt sich ein Betrag für die Krankenkassen von 423,22 € für 75 mg Solriamfetol, 28 Tabletten [7].

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

- 32,27 € Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % des PPU)
- 1,77 € Apothekenabschlag nach § 130 SGB V (1,77 €)

Daraus ergibt sich ein Betrag für die Krankenkasse von 593,85 € für 150 mg Solriamfetol, 28 Tabletten [8].

Angabe zu den Kosten der zVT „Optimierte Standardtherapie“

Die Kosten der zVT der optimierten Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe, i.d.R. CPAP-Therapie, werden durch die Krankenkassen über Versorgungspauschalen abgebildet. Für eine Erstversorgung entstehen gemäß einem aktuellen Vertrag zur Versorgung mit CPAP-Geräten bei der AOK über einen Zeitraum von 6 Monaten Kosten in Höhe von 190,00 – 725,00 € (ohne MwSt), die in Abhängigkeit vom Gerätetyp stehen (einfache CPAP bis Spezialgerät zur Behandlung von SBAS). Für die Folgeversorgung wird eine Pauschale von 211,00 – 1.300 € über einen Zeitraum von 12 Monaten angegeben [5]. Damit entstehen im ersten Jahr Kosten von 295,50 € - 1.375,00 € und in jedem weiteren Jahr 211,00 € - 1.350,00 € für die Krankenkasse.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Solriamfetol (Sunosi®)	Erwachsene Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Nicht zutreffend	
Optimierte Standardtherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

In der Fachinformation zu Sunosi® wird empfohlen: „Blutdruck und Herzfrequenz sind vor Einleitung der Behandlung mit Solriamfetol zu messen und während der Behandlung regelmäßig zu kontrollieren, insbesondere nach einer Dosiserhöhung“ [1]. Blutdruck- und Herzfrequenzmessung sind Teil der Grundpauschale. Die Untersuchungen werden im Rahmen

der Verschreibung von Sunosi® erfolgen [9]. Daher entstehen keine zusätzlichen Kosten für die GKV.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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

Entfällt

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Solriamfetol (Sunosi®)	Erwachsene Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.	5.516,96 €	Entfällt	Entfällt	5.516,96 €
Optimierte Standardtherapie		1. Jahr: 295,50 – 1.375,00 € ab dem 2. Jahr: 211,00 – 1.350,00 €			1. Jahr: 295,50 – 1.375,00 € ab dem 2. Jahr: 211,00 – 1.350,00 €

In Tabelle 3-24 sind die Jahrestherapiekosten für Solriamfetol pro Patient und für die zVT für die GKV einzusehen.

Die Jahrestherapiekosten für Solriamfetol belaufen sich bei mit der DDD von 75 mg auf 5.516,96 € pro Patient. Es fallen keine zusätzlichen GKV Leistungen an. Patienten können je nach Ansprechen auf 37,5 mg, 75 mg oder 150 mg eingestellt werden, sodass sich eine Preisspanne von 1.379,24 – 7.297,56 € ergibt.

Die Jahrestherapiekosten der zVT der optimierten Standardtherapie belaufen sich auf eine Spanne von 295,50 – 1.370,00 € für das erste Jahr und 211,00 – 1.350,00 € ab dem zweiten Jahr ausgehend der niedrigsten bis maximalen Kosten für die Pauschalen der Erst- und Folgeversorgung von CPAP-Therapiegeräten (verschiedene Gerätetypen), die von der AOK

veröffentlicht wurden [5]. Es wird eine Spanne für die Kosten der CPAP-Geräte angegeben, da keine Daten über die Verteilung der verschiedenen Gerätetypen vorliegen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Das Indikationsgebiet von Sunosi® umfasst eine stark eingegrenzte Population, für die es aktuell keine andere zugelassene Therapieoption außer Sunosi® und dem zuletzt zugelassenen Ozawade® (Wirkstoff Pitolisant) gibt [1, 10, 11].

Ein Teil der Patienten mit residualer EDS wird aufgrund der Empfehlung der S3-Leitlinie der DGSM off-label mit Modafinil behandelt. Modafinil besitzt zwar keine europäische Zulassung, kann bei Vorliegen einer EDS aber gemäß der DGSM eine Therapie darstellen. Von Fietze et al. wird auch die Option einer medikamentösen Therapie mit Amphetaminen, Methylphenidat oder anderen vigilanzsteigernden Psychopharmaka zur Behandlung der residualen EDS bei OSA benannt [3].

Ausgehend davon, dass die Ärzte sich gemäß AM-RL hinsichtlich der Verordnung verhalten, müssten alle Patienten, die bisher eine off-label Therapie erhalten, auf Solriamfetol oder Pitolisant umgestellt werden. Eine Umstellung von einem der off-label Präparate auf Solriamfetol ist auch aus der Perspektive der Wirksamkeit anzuraten. Im Vergleich zu Modafinil und Armodafinil weist Solriamfetol eine bessere Wirksamkeit auf und ist nebenwirkungsärmer als Methylphenidat und als Amphetamine [12]. Außerdem weist Solriamfetol keinerlei Abhängigkeitspotenzial auf, was unter Methylphenidat und Amphetaminen bekanntermaßen als hohes Risiko besteht [12]. Eine Auswertung der im Jahr 2019 verordneten DDDs (Daten NVI Insight Health – eigene Berechnungen) von Modafinil ergab, dass 2.801 Patienten Modafinil erhalten [13]. Gemäß den Auswertungen der Verschreibungsdaten der GKV von Fritze et al. wird Modafinil in 30 % der VO off-label verordnet, wobei 20,3 % der off-label VO auf die Diagnose OSAS entfallen [14]. Damit kann eine Anzahl von ca. 171 Patienten von Modafinil auf Solriamfetol oder ggf. Pitolisant umgestellt werden.

Hervorzuheben ist außerdem, dass für Patienten, die eine komorbide Lebererkrankung haben oder Medikamente nehmen, die durch Cytochrom P450 Enzyme metabolisiert werden, was auch hormonelle Kontrazeptiva einschließt, Solriamfetol eine gute Therapieoption darstellt. Im

Gegensatz zu Modafinil, Armodafinil und Pitolisant, ist Solriamfetol kein Substrat der metabolisierenden CYP Enzyme. Das ist vor allem für gebärfähige Frauen von Relevanz, da Modafinil, Armodafinil und Pitolisant die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva stark einschränken [12]. Zudem besitzt Solriamfetol eine längere Wirksamkeit von 7-9 h nach der Einnahme, während die Effekte von Modafinil /Armodafinil nur 4-5 h anhalten [15].

Solriamfetol ist kontraindiziert bei Patienten, die aktuell einen Monoaminoxidase-Hemmer verwenden oder innerhalb der letzten 14 Tage verwendet haben sowie bei Patienten mit früherem Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris, unkontrollierter Hypertonie, schwerwiegenden Arrhythmien und anderen schwerwiegenden Herzproblemen. Auch Patienten mit einer terminalen Nierenerkrankung (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) sollten eine Behandlung mit Solriamfetol nicht erhalten [1].

In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass Sunosi® einen Großteil der Population versorgen wird, da zum einen nur ein geringer Anteil der Population bisher mit Modafinil versorgt wurde und eine Umstellung gemäß der AM-RL erwartet wird und zum anderen der verbleibende Teil dieser Population bisher gar keine Therapie zur Behandlung der EDS erhalten hat. Es wird erwartet, dass ein Teil dieser Population (30 %) mit Pitolisant behandelt werden könnte. Solriamfetol wird den Großteil der Population (70 %) versorgen, da es mit der hohen Wirksamkeit und dem guten Sicherheitsprofil als erstes zugelassenes Arzneimittel in dieser Indikation eine Therapieoption darstellt, welche diese Patienten adäquat versorgen kann.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Auf Basis der erwarteten Versorgungsanteile ergeben sich keine Änderungen der Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Für die Darstellung der Kosten im Abschnitt 3.3 wurden offizielle Quellen verwendet. Maßgeblich für die Angaben zum Anwendungsbereich und zur Dosierung von Solriamfetol ist die Fachinformation mit Stand 27. September 2021.

Kosten für Arzneimittel wurden entsprechend der Lauer-Taxe abgebildet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. 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, 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
3. 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.
4. 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.
5. AOK Baden-Württemberg, Vertrag gemäß § 127 Abs. 1 SGB V über die Versorgung der Versicherten der AOK Baden-Württemberg mit Systemen zur Behandlung schlafbezogener Atmungsstörungen der Produktgruppe 14. URL: https://www.aok.de/gp/fileadmin/user_upload/Hilfsmittel/Medizintechnik/Vertraege_Baden-Wuerttemberg/bw_pg14_mustervertrag_cpap.pdf, [Aufgerufen am: 14.09.2021]. 2021

6. Wissenschaftliches Institut der AOK, Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021 URL: https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/ATC_2021/wido_arz_amtliche_fassung_des_atc-index_2021.zip, [Aufgerufen am: 01.06.2021]. 2021
7. LAUER-TAXE Online 4.0, Preisinformationen aus der Lauertaxe - Sunosi 75 mg, 28 Stk. [Aufgerufen am: 01.06.2021]. 2021
8. LAUER-TAXE Online 4.0, Preisinformationen aus der Lauertaxe - Sunosi 150 mg, 28 Stk. [Aufgerufen am: 01.06.2021]. 2021
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand 2021/3, erstellt am 01.07.2021. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3_Quartal_2021.pdf, [Aufgerufen am: 21.09.2021]. 2021
10. 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
11. Europäische Kommission, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Ozawade. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210722152147/anx_152147_de.pdf, [Aufgerufen am: 03.09.2021]. 2021
12. Abad, V. C. Profile of Solriamfetol in the Management of Excessive Daytime Sleepiness Associated with Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea: Focus on Patient Selection and Perspectives. Nat Sci Sleep 2021; 13: 75-91.
13. Jazz Pharmaceuticals Inc., Bestehende Arzneimittelversorgung Narkolepsie [Aufgerufen am: 06.04.2020]. 2020
14. Fritze, J. e. a. Psychostimulanzen: Spektrum der Verordnungen und Morbidität. Psychopharmakotherapie 2017; 24: 56-62.
15. Ruoff, C., Bogan, R. K., Emsellem, H., Feldman, N., Lankford, A. et al. Evaluation of the effect of JZP-110 in patients with narcolepsy assessed using the Maintenance of Wakefulness Test censored to 20 minutes. Sleep Med 2017; 35: 12-16.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgende Beschreibung wurde aus Anhang 1 der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) zu Sunosi® entnommen [1]. Stand der Fachinformation ist der 27. September 2021. Dabei wurden die Abschnitte 4.2 - 4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt.

4.2 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

Narkolepsie

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

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 Tageshöchstdosis beträgt 150 mg einmal täglich.

Sunosi kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

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

Langzeitanwendung

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

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

Nierenfunktionsstörung

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Sunosi ist zum Einnehmen bestimmt.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Psychiatrische Symptome

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

Patienten, die mit Solriamfetol behandelt werden, sind sorgfältig auf Nebenwirkungen wie z. B. Angstzustände, Schlaflosigkeit und Reizbarkeit zu überwachen. Diese Nebenwirkungen wurden häufig zu Beginn der Behandlung beobachtet, tendieren aber dazu, bei fortgesetzter

Behandlung abzuklingen. Bei Andauern oder Verschlimmerung dieser Symptome ist eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Behandlung zu erwägen.

Blutdruck und Herzfrequenz

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

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

Die Anwendung bei Patienten mit instabilen kardiovaskulären Erkrankungen, schwerwiegenden Arrhythmien und anderen schwerwiegenden Herzproblemen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 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. Die Ergebnisse dieser klinischen Studie zeigten, dass Solriamfetol höhere Punktwerte für die Attraktivität des Arzneimittels („Drug Liking“) erzielte als das Placebo, aber generell vergleichbare oder niedrigere Punktwerte als Phentermin (ein schwaches Stimulanz). Vorsicht ist angezeigt bei der Behandlung von Patienten mit anamnestisch bekanntem Missbrauch von Stimulanzien (z. B. Methylphenidat, Amphetamin) oder Alkohol; diese Patienten müssen auf Anzeichen für einen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch oder Missbrauch von Solriamfetol überwacht werden.

Engwinkelglaukom

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

Frauen im gebärfähigen Alter 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).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Solriamfetol beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Solriamfetol in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das Neugeborene / den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Sunosi verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Sunosi zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

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

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

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

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

4.9 Überdosierung

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hyprolose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Macrogol
Talkum

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach Anbruch der Flasche: 120 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Flaschen: Nach Anbruch nicht länger als 4 Monate verwenden.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterpackungen.

Packungen mit 7, 28 oder 56 Filmtabletten.

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

Jede Flasche enthält 30 oder 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans entnommen. Die routinemäßigen und zusätzlichen Maßnahmen sind in Tabelle 3-25 dargestellt [2].

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

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

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

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

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

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

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

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

Zweck der Studie: Primäre Ziele: 1) Evaluierung der Solriamfetol-Pharmakokinetik (PK) in der Muttermilch; 2) Abschätzung der täglichen Solriamfetol-Dosis, die der Säugling aus der Muttermilch der stillenden Mutter erhält. Sekundäres Ziel: Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit einzelner oraler Dosen von Solriamfetol bei gesunden Frauen nach der Geburt.

Tabelle 3-25: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen zur Anwendung von Sunosi® wurden der Fachinformation mit Stand 27. September 2021 und dem EU Risk-Management Plan zu Sunosi® entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Sunosi 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. EMA, SUMMARY OF RISK MANAGEMENT PLAN FOR SUNOSI (SOLRIAMFETOL).
URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/sunosi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf, [Aufgerufen am: 01.06.2021]. 2020

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-26 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Blutdruck- und Herzfrequenz-Messung	„Blutdruck und Herzfrequenz sind vor Einleitung der Behandlung mit Solriamfetol zu messen und während der Behandlung regelmäßig zu kontrollieren, insbesondere nach einer Dosiserhöhung“(S.3, Abschnitt 2) [1]	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Fachinformation ist der 27. September 2021 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-26 bei.

Entfällt

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

Die Leistungen sind mit der Versichertenpauschale abgegolten. Es wurde die EMB-Version 2021/03 verwendet [2].

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

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. European Medicines Agency, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Sunosi 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. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand 2021/3, erstellt am 01.07.2021. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3_Quartal_2021.pdf, [Aufgerufen am: 21.09.2021]. 2021