

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Solriamfetol
Erstmalige Dossierpflicht:
**Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver
Schlafapnoe, nach Vortherapie**

Berlin, den 24. Januar 2022

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Solriamfetol (Erstmalige Dossierpflicht: Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe, nach Vortherapie) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1263,

Auftrag: A21-129, Version 1.0, Stand: 21.12.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5131/2021-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Solriamfetol_D-739.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-10-01-D-739:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/747/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ..	5
Eingeschlossene Studie	6
Studiendesign	6
Studiendauer	6
Dosierung der Studienmedikation	6
Einschlusskriterien	6
Begleittherapie	6
Studienpopulation	7
Für die Nutzenbewertung herangezogene Teilpopulation	7
Primäre Endpunkte	7
Patientencharakteristika	7
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	8
Endpunkte	9
Bewertung von Effektivität und Sicherheit	11
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	12
Fazit	12
Literaturverzeichnis	13

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Bei der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) erschlafft episodisch die Muskulatur der oberen Atemwege. In Folge kommt es zu einer Verengung oder vollständigen Blockade des Rachenbereichs mit lautem Schnarchen und Atemaussetzern. Der Abfall der Sauerstoffsättigung führt zu Aufweckreaktionen, sogenannten „Arousals“, welche die Schlafarchitektur stören.

Leitsymptom der OSA ist eine übermäßige Tagesschläfrigkeit (Excessive Daytime Sleepiness, EDS) mit Monotonie-Intoleranz. Ihr Schweregrad wird unter anderem beurteilt mit der Epworth Sleepiness Scale (ESS) und dem Multiplen Wachbleibetest (Maintenance of Wakefulness Test, MWT). Unbehandelt erhöht die OSA das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Eine häufige Komplikation ist die sekundäre Hypertonie mit fehlender Nachtabsenkung.

Arzneimittel

Solriamfetol wurde im Januar 2020 zugelassen zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie und bei erwachsenen Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie nicht ausreichend gebessert werden konnte. Zum Zeitpunkt der Zulassung war Solriamfetol in der Indikation OSA von der Verordnung ausgeschlossen. Seit dem 30.06.2021 ist Solriamfetol aufgrund einer Anpassung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie erstattungsfähig (1).

Solriamfetol ist ein Derivat der Aminosäure Phenylalanin und strukturell mit Amphetamin verwandt. Es hemmt selektiv die Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme im zentralen Nervensystem. Beide Neurotransmitter fördern die Wachheit, hauptsächlich über Projektionen aus dem Locus coeruleus. Im Unterschied zu Amphetamin-Stimulanzien werden durch Solriamfetol keine Monoamine freigesetzt. Der genaue Wirkmechanismus bei Patienten mit OSA und residualer EDS ist noch nicht geklärt (Dossier Modul 2).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Solriamfetol wird bewertet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 7]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Solriamfetol

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte ^{b, c}	eine optimierte Standardtherapie der zugrunde liegenden OSA ^d

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).
b. Patientinnen/Patienten, bei denen eine Kontraindikation vorliegt, oder die mit der optimierten Standardtherapie nicht ausreichend therapiert sind, sind gemäß G-BA vom Anwendungsgebiet umfasst.
c. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen/Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden. Die Standardtherapie umfasst insbesondere Atem-Überdrucktherapien (CPAP). Es wird davon ausgegangen, dass die Standardtherapie weiterhin durchgeführt wird. Gewichtsreduzierende Maßnahmen können begleitende Strategien darstellen.
d. Sollten die Optimierungsmöglichkeiten ausgereizt sein, ist die Fortführung der bisherigen Therapie der OSA gemäß G-BA akzeptabel.
CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; OSA: obstruktive Schlafapnoe

Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) empfiehlt als Therapie der Wahl die Überdruckbehandlung mittels CPAP (Continuous positive Airway Pressure). Ziel ist eine Verbesserung der Schlafqualität mit einem AHI (Apnoe-Hypopnoe-Index) von weniger als 15 Ereignissen pro Stunde Schlafzeit ohne Symptome von Tagesschläfrigkeit (2).

Eine Alternative bei Unverträglichkeit der CPAP-Therapie sind Unterkieferprotrusions-schienen (UPS), insbesondere bei einem AHI < 30/h. Zudem kann bei geeigneten Patienten operativ die Engstelle zwischen Zungengrund und Rachenhinterwand erweitert werden. Dies erfolgt am häufigsten durch eine Tonsillektomie mit Uvulopalatopharyngoplastik (UPP). Bei kleinem Unterkiefer und engem Gesichtsschädelaufbau kann bei Versagen der konservativen Maßnahmen ein bimaxilläres Advancement erfolgen. In Einzelfällen kommt außerdem bei CPAP-Unverträglichkeit eine Stimulation des N. hypoglossus (Upper Airway Stimulation, UAS) infrage (2).

Übergewicht stellt einen wichtigen Risikofaktor für die OSA dar. Gewichtsreduzierende Maßnahmen werden deshalb begleitend zur Primärtherapie bei allen übergewichtigen Patienten empfohlen.

Bei residualer Tagesschläfrigkeit trotz optimierter Primärtherapie der OSA stehen derzeit nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung. 2010 zog die EMA (Europäische Arzneimittel-Agentur) die Zulassung von Modafinil zur Therapie der residualen Tagesschläfrigkeit

keit zurück. Laut Leitlinie der DGSM kann – nach Ausschluss anderer Differenzialdiagnosen – im Einzelfall der Off-Label-Use von Modafinil erwogen werden (Stand Juli 2020) (2). Eine Überarbeitung des Kapitels zur residualen Tagesschläfrigkeit ist geplant.

Insgesamt entspricht aus Sicht der AkdÄ die durch den G-BA festgelegte ZVT den Empfehlungen der DGSM-Leitlinie sowie weiterer europäischer Leitlinien (2-4).

Eingeschlossene Studie

Durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde die **Studie 14-003 (TONES 3)** zur Nutzenbewertung vorgelegt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 8–9, S. 35–36; Dossier pU, Modul 4C, S. 19–21, S. 79–100]

Studiendesign

- doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studie in fünf parallelen Gruppen mit Zuteilungsverhältnis 1:1:2:2:2 (37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg Solriamfetol oder Placebo)

Studiendauer

- Run-in-Phase 28 Tage, Behandlung zwölf Wochen, Nachbeobachtung zwei Wochen

Dosierung der Studienmedikation

- 1x tägliche Gabe
- keine individuelle Dosisanpassung
- keine Titration in den Studienarmen mit Solriamfetol 37,5 mg oder 75 mg
- Bei Zieldosis 150 mg bzw. 300 mg Beginn mit 75 mg bzw. 150 mg Solriamfetol und Verdopplung der Dosis an Tag 4

Einschlusskriterien

- Alter 18–75 Jahre
- OSA entsprechend ICSD(International Classification of Sleep Disorders)-3-Kriterien
- EDS (ESS \geq 10; MWT mit durchschnittlicher Schlaflatenzzeit $<$ 30 Minuten in den ersten vier Versuchen)
- primäre OSA-Therapie oder Therapieversuch:
 - Operation zur Behandlung der OSA oder
 - aktuelle Nutzung einer OSA-Primärtherapie (CPAP, UPS oder UAS) an mindestens einer Nacht/Woche über mindestens einen Monat oder
 - Therapieversuch mit einer OSA-Primärtherapie über mindestens einen Monat mit mindestens einer Therapieanpassung

Begleittherapie

- unveränderte Fortführung der OSA-Primärtherapie

- keine Einnahme von Hypnotika, Opioiden, nicht verschreibungspflichtigen Schlafmitteln, Stimulanzien; bei Einnahme solcher Medikamente vor Studienbeginn müssen diese innerhalb von mindestens fünf Halbwertszeiten vor Randomisierung ausgewaschen werden

Studienpopulation

- Gesamtpopulation (randomisierte Patienten): n = 476
- Safety-Population (Erhalt der Studienmedikation ≥ 1): n = 474
- mITT-Population (Erhalt der Studienmedikation ≥ 1 , Baseline und post-Baseline Daten zu MWT/ESS): n = 459

Für die Nutzenwertung herangezogene Teilpopulation

- mITT-Population ohne den Studienarm Solriamfetol 300 mg und ohne Patienten mit fehlender Compliance zur OSA-Primärtherapie: n = 241

Primäre Endpunkte

- Veränderung des ESS-Scores von Baseline zu Woche 12
- Veränderung der mittleren Schlaflatenzzeit im 40-Minuten-MWT von Baseline zu Woche 12

Patientencharakteristika

Die Studie 14-003 schloss fast ausschließlich Patienten aus Nordamerika ein, die überwiegend (73 %) weißer Abstammung waren. Lediglich 2 % der Patienten kamen aus Europa. Bei einem Viertel der eingeschlossenen Patienten war eine chirurgische Intervention der OSA erfolgt. Nur ein Patient der mITT-Population nutzte zum Studienbeginn keine Primärtherapie entsprechend den Einschlusskriterien, d. h. an mindestens einer Nacht/Woche.

Für die Nutzenbewertung zieht der pU eine **Teilpopulation** der Studie 14-003 heran. Diese Patienten erfüllen die Kriterien der mITT-Population (Erhalt ≥ 1 Dosis der Studienmedikation, Baseline und post-Baseline Daten zu MWT/ESS) und zeigen darüber hinaus vor Randomisierung eine ausreichende Compliance zur OSA-Primärtherapie, d. h. sie erhielten entweder eine erfolgreiche chirurgische Intervention oder sie nutzen CPAP/UPS adäquat (≥ 4 Stunden/Nacht und ≥ 70 % der Nächte). Zudem werden nur Patienten für die Nutzenbewertung berücksichtigt, die Solriamfetol in der Dosierung 37,5 mg, 75 mg oder 150 mg bzw. Placebo erhalten haben, da die Gabe von Solriamfetol 300 mg nicht von der Zulassung gedeckt ist. Insgesamt umfasst die adhärente mITT-Population mit 241 Patienten etwa die Hälfte der Gesamtpopulation.

Die Patienten der adhärennten mITT-Population waren durchschnittlich zwischen 53 und 58 Jahre alt und mehrheitlich männlich. Die meisten Patienten waren übergewichtig. Der Schweregrad der EDS, operationalisiert mittels ESS und Schlaflatenzzeit, war zwischen den Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 2).

Insgesamt erscheint die zur Nutzenbewertung herangezogene Teilgruppe der Studie 14-003 repräsentativ für die Zielgruppe des untersuchten Wirkstoffs. Wünschenswert wären jedoch aus Sicht der AkdÄ ergänzende Angaben zu kardiovaskulären Vorerkrankungen gewesen. Auch bleibt unklar, welche Differenzialdiagnostik der residualen EDS vor Randomisierung erfolgte.

Tabelle 2: Patientencharakteristika in der für die Nutzenbewertung herangezogenen Teilpopulation der Studie 14-003 (mITT-Population mit Compliance zur OSA-Primärtherapie)

	Placebo (n = 80)	Solriamfetol 37,5 mg (n = 39)	Solriamfetol 75 mg (n = 42)	Solriamfetol 150 mg (n = 80)
Alter, MW [Jahre]	55	58	56	53
männliches Geschlecht [%]	69	64	57	63
BMI, MW [kg/m ²]	33	34	34	33
MWT, MW [min]	13	15	13	14
ESS-Gesamtscore, MW	15	15	14	15
AHI, Median	3	2	2	2

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; BMI: Body-Mass-Index; ESS: Epworth Sleepiness Scale; mITT: modified intention to treat; MW: Mittelwert; MWT: Maintenance of Wakefulness Test; OSA: obstruktive Schlafapnoe

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Aus Sicht des IQWiG ist die vorgelegte Studie 14-003 aufgrund ihrer **Dauer** von 12 Wochen für die Nutzenbewertung ungeeignet. Die AkdÄ schließt sich dieser Einschätzung an. Die OSA stellt eine chronische Erkrankung dar, die zumeist lebenslang mittels CPAP behandelt wird. Es ist davon auszugehen, dass auch die residuale EDS eine Dauertherapie erfordert. Zur Beurteilung möglicher Risiken der Langzeitanwendung ist aus Sicht der AkdÄ eine Studiendauer von mindestens einem Jahr notwendig. [IQWiG Dossierbewertung, S. 10–13; Dossier pU, Modul 4C, S. 19–21]

Ergänzend legt der pU die **Studie 14-005** vor, eine offene Verlängerungsstudie ohne Vergleichsarm, die neben Patienten mit OSA auch Patienten mit Narkolepsie einschloss. In der Studie 14-005 erfolgte zwar eine Behandlung mit Solriamfetol bis zu 52 Wochen, die Studie ist jedoch aufgrund ihres Designs ungeeignet, Aussagen hinsichtlich einer langfristigen Symptomverbesserung oder unerwünschter Wirkungen abzuleiten. Die verblindete Withdrawal-Phase erstreckte sich lediglich über zwei Wochen und wurde mit einem anderen Patientenkollektiv (auch Patienten mit Narkolepsie) durchgeführt.

Wie auch durch das IQWiG dargestellt, erfolgte in der Studie 14-003 überwiegend keine zulassungskonforme **Dosierung bzw. Titration von Solriamfetol**. Entsprechend der Zulassung beträgt die Startdosis von Solriamfetol 37,5 mg. In Abhängigkeit von dem klinischen Ansprechen kann die Ausgangsdosis alle drei Tage verdoppelt werden bis zur

Tageshöchstdosis von 150 mg (5). In der Studie 14-003 erhielten drei der vier Studienarme eine nicht zulassungskonforme Tagesdosis (300 mg) bzw. Startdosis (75 mg). Nach Einschätzung der AkdÄ verzerrt die fehlende Titration in den Armen mit Solriamfetol 75 mg und 150 mg die Studienergebnisse nicht grundlegend.

Der pU zieht für die Nutzenbewertung in erster Linie den Studienarm mit Solriamfetol 37,5 mg heran. Die fixe Gabe von Solriamfetol 37,5 mg ist laut pU zulassungskonform, da eine Dosissteigerung von Solriamfetol laut Fachinformation lediglich eine Option („kann“) darstelle (5). Aus Sicht der AkdÄ erfolgt in der klinischen Versorgung bei guter Verträglichkeit regelhaft der Versuch einer Dosissteigerung, wenn der Patient unzureichend auf die Startdosis anspricht. Durch die fixe Fortführung der Startdosis werden deshalb sowohl die Effektivität als auch das Auftreten unerwünschter Wirkungen unterschätzt.

Das IQWiG bezweifelt, dass in der Studie 14-003 die **ZVT** adäquat umgesetzt wurde. Laut G-BA ist eine unveränderte Fortführung der Primärtherapie nur dann akzeptabel, wenn die Optimierungsmöglichkeiten ausgereizt wurden. Das IQWiG sieht die Primärtherapie als ausreichend optimiert an, wenn sowohl der AHI-Wert unter 15/h liegt als auch eine ausreichende Reduktion der Schläfrigkeit erreicht wurde. Bei einem durchschnittlichen Baseline-ESS-Score von 15 ist aus Sicht des IQWiG dieses Ziel bei einem Großteil der Patienten zu Studienbeginn nicht erreicht gewesen.

Die AkdÄ stimmt dem IQWiG darin zu, dass keine Daten vorliegen, ob und in welchem Umfang die Primärtherapie vor Studienbeginn angepasst worden war (z. B. Modusänderung der PAP-Therapie oder Kombinationstherapien aus PAP-Therapie und einer UPS). Zudem fehlen schlafmedizinisch relevante Parameter, die zur Beurteilung der Therapieeinstellung mit herangezogen werden (z. B. Arousalindex, Schlafstadien, PLM (Periodic Limb Movements, periodische Beinbewegungen)). Trotz dieser Einschränkungen sprechen aus Sicht der AkdÄ der niedrige mediane AHI von etwa 2/h und der hohe Nutzungsgrad von CPAP/UPS für eine insgesamt ausreichend optimierte Primärtherapie: Die durchschnittliche Nutzung von CPAP/UPS lag bei knapp 7 h/Nacht (bei elektronisch auslesbarem Gerät) bzw. betrug bei > 95 % der Patienten mindestens die Hälfte der Nacht (bei nicht elektronisch auslesbaren Geräten).

Entsprechend der Zielgruppe musste als Einschlusskriterium ein erhöhter ESS-Score gewählt werden, da andernfalls keine Indikation für Solriamfetol bestanden hätte. Der erhöhte ESS-Score spricht nach Einschätzung der AkdÄ nicht zwingend für eine schlecht eingestellte Primärtherapie der OSA: Laut DGSM-Leitlinie leiden etwa 10 % der Patienten mit OSA trotz effektiver CPAP-Therapie unter EDS (2). Für eine bessere Übertragbarkeit auf die Regelversorgung wäre es jedoch aus Sicht der AkdÄ wichtig, die erfolgte Differenzialdiagnostik der EDS zu kennen. Hierzu liegen keine Angaben durch den pU vor.

Endpunkte

Solriamfetol zeigte in der adhärennten mITT-Populationen eine überwiegend signifikante Effektivität auf die **primären Endpunkte** (Ausnahme: Effekt auf ESS unter Solriamfetol 75 mg). Die sekundären Endpunkte **CGIc** (Clinical Global Impression of change) und

PGIc (Patient Global Impression of change) wurden lediglich in den höheren Dosierungen 75 mg und 150 mg signifikant beeinflusst. Insgesamt besteht eine dosisabhängige Effektivität (siehe Tabelle 3). [Dossier pU, Modul 4C, S. 101–152, S. 195–247]

Tabelle 3: Effektivität von Solriamfetol in der für die Nutzenbewertung herangezogenen Teilpopulation der Studie 14-003 (mITT-Population mit Compliance zur OSA-Primärtherapie)

	Placebo (n = 80)	Solriamfetol 37,5 mg (n = 39)	Solriamfetol 75 mg (n = 42)	Solriamfetol 150 mg (n = 80)
Veränderung ESS*, MW (SD)	-3 (4)	-5 (5)	-5 (5)	-7 (4)
Differenz zu Placebo, LSM (95 % CI), p-Wert		-2 (-4; -1) p = 0,0117	-1 (-3; 1) n. s.	-4 (-6; -3) p < 0,0001
Veränderung MWT*, MW (SD)	1 (11)	5 (11)	9 (10)	11 (11)
Differenz zu Placebo, LSM (95 % CI), p-Wert		5 (1; 9) p = 0,0248	8 (4; 12) p < 0,0001	10 (7; 14) p < 0,0001
Patienten mit Verbesserung im CGIc**, %	48	64	67	86
Differenz zu Placebo, % (95 % CI), p-Wert		17 (-2; 35) n. s.	19 (1; 37) p = 0,0435	39 (25; 52) p < 0,0001
Patienten mit Verbesserung im PGIc**, %	49	62	71	86
Differenz zu Placebo, % (95 % CI), p-Wert		13 (-6; 32) n. s.	23 (5; 40) p = 0,0163	38 (24; 51) p < 0,0001

CGIc: Clinical Global Impression of change; CI: Konfidenzintervall; ESS: Epworth Sleepiness Scale; LSM: Least Squares Mean; MW: Mittelwert; MWT: Maintenance of Wakefulness Test; n.s.: nicht signifikant; PGIc: Patient Global Impression of change; SD: Standardabweichung.
* Baseline zu Woche 12; ** umfasst Patienten mit sehr deutlichen, deutlichen und minimalen Besserungen von Baseline zu Woche 12.

In der Safety Population der Studie 14-003 traten **TEAEs** (Treatment emergent adverse events) im Vergleich zu Placebo numerisch gehäuft unter Solriamfetol 37,5 mg und signifikant gehäuft unter Solriamfetol 150 mg auf (siehe Tabelle 4). Prozentual vergleichbare Effekte zeigen sich, wenn ausschließlich adhärente Patienten betrachtet werden (siehe Tabelle 5). Schwere unerwünschte Ereignisse waren in allen Studienarmen selten.

Auswertungen des C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale) liegen nicht vor. Depressive Symptome bestanden in der Safety Population bei fünf Patienten im Placebo-Arm und einem Patienten unter Solriamfetol 150 mg. Angstgefühle waren in der Safety Population in allen Solriamfetol-Armen signifikant gehäuft.

Kardiovaskuläre Erkrankungen traten unter Solriamfetol 37,5 mg und 150 mg signifikant häufiger auf. Dabei zeigte sich in der Safety Population eine signifikante Häufung von Blutdruckveränderungen und erhöhter Herzfrequenz unter Solriamfetol 150 mg. Bei ad-

härenten Patienten waren die Fallzahlen zu gering, um Aussagen zu den Vitalparametern abzuleiten (ein Fall einer Tachykardie unter Solriamfetol 37,5 mg und ein Fall einer Hypertonie unter Solriamfetol 150 mg).

Tabelle 4: Sicherheit von Solriamfetol in der Safety Population der Studie 14-003

	Placebo (n = 119)	Solriamfetol 37,5 mg (n = 58)	Solriamfetol 75 mg (n = 62)	Solriamfetol 150 mg (n = 117)
TEAEs, n (%)	57 (48)	37 (64) n. s.	30 (48) n. s.	83 (71) p = 0,0004
Angst und ähnliche Ereignisse, n (%)	2 (2)	7 (12) p = 0,0061	5 (8) p = 0,0474	10 (9) p = 0,0186
Kardiovaskuläre Erkrankungen, n (%)	0	4 (7) p = 0,0107	1 (2) n. s.	6 (5) p = 0,0139
Erhöhte Herzfrequenz, n (%)	0	2 (3) n. s.	1 (2) n. s.	6 (5) p = 0,0139
Blutdruckveränderungen, n (%)	0	0 n. s.	0 n. s.	5 (4) p = 0,0287

TEAEs: Treatment emergent adverse events; n.s.: nicht signifikant

Tabelle 5: Sicherheit von Solriamfetol in der für die Nutzenbewertung herangezogenen Teilpopulation der Studie 14-003 (Safety Population mit Compliance zur OSA-Primärtherapie)

	Placebo (n = 83)	Solriamfetol 37,5 mg (n = 40)	Solriamfetol 75 mg (n = 45)	Solriamfetol 150 mg (n = 80)
TEAEs, n (%)	45 (54)	25 (63) n. s.	19 (42) n. s.	55 (69) n. s.
Angst und ähnliche Ereignisse, n (%)	2 (2)	3 (8) n. s.	4 (9) n. s.	7 (9) n. s.
Kardiovaskuläre Erkrankungen, n (%)	0	3 (8) p = 0,0326	0	5 (6) p = 0,0267

TEAEs: Treatment emergent adverse events; n.s.: nicht signifikant

Bewertung von Effektivität und Sicherheit

Die Studie 14-003 zeigt einen dosisabhängigen Kurzeiteffekt auf die primären Endpunkte ESS und MWT. Bei Patienten der adhärensten mITT-Population bestand unter Solriamfetol eine normale Schlafatenzzeit im MWT in Woche 12. Die durchschnittliche Schlafatenzzeit lag unter Solriamfetol zwischen 20 min (Solriamfetol 37,5 mg) und 24 min (Solriamfetol 150 mg), in der Placebo-Gruppe bei 15 min. In der mITT-Population wurde die höchste Effektivität innerhalb der ersten fünf Stunden nach Einnahme erreicht, anschließend verringerte sich die Schlafatenzzeit zunehmend ((6), Figure 3). Für die adhärenste mITT-Teilpopulation liegen keine Angaben zu der Effektivität im Tagesverlauf vor.

Der ESS-Score wurde durch Solriamfetol 37,5 mg und Solriamfetol 150 mg signifikant beeinflusst, durch Solriamfetol 75 mg lediglich numerisch reduziert. Es zeigte sich jedoch eine dosisabhängige Effektivität bezüglich der Responder-Rate (ESS-Score \leq 10) in Woche 12 (Solriamfetol 37,5 mg: 57 %, Solriamfetol 75 mg: 63 %, Solriamfetol 150 mg: 73 %).

Insgesamt erscheinen aus Sicht der AkdÄ die gezeigten Effekte von Solriamfetol in niedrigen Dosen – insbesondere in der fixen Dosis von 37,5 mg – von unsicherer klinischer Relevanz. Dies spiegelt sich auch in einer nichtsignifikanten Beeinflussung der sekundären Endpunkte CGIc und PGIc durch Solriamfetol 37,5 mg wider.

In der höchsten zugelassenen Dosis von 150 mg zeigt sich eine geringe bis allenfalls moderate Verbesserung der Tagesschläfrigkeit. Diese muss abgewogen werden gegen die signifikant erhöhte Rate an unerwünschten kardiovaskulären und neuropsychiatrischen Ereignissen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Langzeittherapie lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Studien vorlegen kann. Die AkdÄ folgt der Einschätzung des IQWiG in erster Linie aufgrund der fehlenden Langzeitdaten. Besonders relevant erscheinen kardiovaskuläre und neuropsychiatrische Effekte der Dauertherapie, da hier aufgrund der Zielgruppe bzw. des Wirkmechanismus ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen besteht. Bereits bei der Kurzzeittherapie zeigten sich signifikant gehäufte kardiovaskuläre und neuropsychiatrische Nebenwirkungen unter Solriamfetol 150 mg. Zudem müsste auch die Langzeitwirksamkeit von Solriamfetol hinsichtlich der Entwicklung einer Toleranz oder Abhängigkeit evaluiert werden.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Solriamfetol zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion der EDS bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte, **nicht belegt** ist.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 44 Stimulantien (Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)): https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4798/2021-04-15_AM-RL-III_Nr44_Stimulantien_BAnz.pdf (letzter Zugriff: 11. Januar 2022). Berlin, 15. April 2021.
2. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM): S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-001I_S3_SBAS_2017-08_2_verlaengert_und_Hinweis_Teil-Aktualisierung_2020-07.pdf (letzter Zugriff: 11. Januar 2022). AWMF-Register Nr. 063/001. Version 2.0, Stand: August 2017.
3. Randerath W, Verbraecken J, de Raaff CAL et al.: European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 210200.
4. Rajesh S, Wonderling D, Simonds AK, Guideline C: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and obesity hypoventilation syndrome in over 16s: summary of NICE guidance. *BMJ* 2021; 375: n2360.
5. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd: Fachinformation "Sunosi 75 mg/100 mg Filmtabletten". Stand: Oktober 2021.
6. Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK et al.: Solriamfetol for excessive sleepiness in obstructive sleep apnea (TONES 3). a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1421-1431.