

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pitolisant**

Vom 19. Januar 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Oktober 2016 (BAnz AT 10.01.2017 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pitolisant wie folgt ergänzt:**

## Pitolisant

Beschluss vom: 19. Januar 2017  
 In Kraft getreten am: 19. Januar 2017  
 BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. März 2016):

Wakix® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

#### 1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Pitolisant ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis:

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		Intervention vs. Kontrolle
<b>Mortalität</b>							
Keine Ereignisse aufgetreten.							
<b>Morbidität</b>							
<b>Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS)</b>							
Änderung Baseline <sup>a)</sup> zu Final <sup>b)</sup>							
	N	Mittelwert (SD) [%]	N	Mittelwert (SD) [%]	N	Mittelwert (SD) [%]	adjustierte Differenz <sup>c)</sup> [95%-KI]; p-Wert
HARMONY I (IT-Population)	31	-5,8 (6,2) [-32,4]	30	-3,4 (4,2) [-17,9]	33	-6,9 (6,2) [-36,8]	Pitolisant vs. Placebo -3,0 [-5,6;-0,4] 0,024  Pitolisant vs. Modafinil 0,12 [-2,5;2,7] <sup>d) e)</sup> -

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		Intervention vs. Kontrolle
	n	ESS (95%-KI)	n	ESS (95%-KI)	n	ESS (95%-KI)	
HARMONY Ibis (EIT-Population)	67	-4,5 (4,7) [-25,1]	32	-3,6 (5,6) [-20,0]	65	-7,8 (5,9) [-43,3]	Pitolisant vs. Placebo -2,12 [-4,10;-0,14] 0,036  Pitolisant vs. Modafinil 2,83 [1,10; 4,55;] <sup>d) f)</sup> -

a) Baseline: ESS (V2 + V3)/2 oder ESS (V1 + V3)/2 falls V2 fehlt oder ESS (V1 + V2)/2 falls V3 fehlt.

b) Final: ESS (V6 +V7)/2 oder LOCF falls V7 fehlt.

c) Lineares gemischtes Modell (für ESS-Baseline, Behandlung und Zentrum adjustiert).

d) Bei der festgelegten Nichtunterlegenheitsgrenze von 2 Punkten muss die Hypothese der Nichtunterlegenheit von Pitolisant im Vergleich zu Modafinil abgelehnt werden, da die untere Grenze des KI der adjustierten Differenz diesen Grenzwert überschreitet.

e) Ergebnisse der PP-Population (n=54): adjustierte Differenz -0,02; 95%-KI [-2,9;2,9].

f) Für einheitliche Berechnung der Differenz zwischen Pitolisant vs. Modafinil wurden die Vorzeichen gemäß HARMONY I gewechselt. Ergebnisse der PP-Population (n=122): adjustierte Differenz -2,40; 95%-KI [-4,21;-0,58].

Abkürzungen: EIT: extended Intent-to-Treat; IT: Intent-to-Treat; LOCF: last observation carried forward; SD: Standardabweichung; n: Patientenzahl, KI: Konfidenzintervall; V: Visite (entspricht Erhebungszeitpunkt)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		Intervention vs. Kontrolle
	n	ESS (95%-KI)	n	ESS (95%-KI)	n	ESS (95%-KI)	

Responderanalyse ESS (sekundärer Endpunkt)

ESS-Final ≤ 10

Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko <sup>g)</sup> [95%-KI]; p-Wert
HARMONY I (IT-Population)	31	14 (45,2)	30	-4 (13,3)	33	15 (45,5)	Pitolisant vs. Placebo 3,0 [1,1;7,7] 0,026  Pitolisant vs. Modafinil 1,1 [0,94;1,4] 0,908
HARMONY Ibis (EIT-Population)	67	46 (68,7)	32	14 (43,8)	65	50 (76,9)	Pitolisant vs. Placebo 1,67 <sup>h)</sup> [1,15;2,44] 0,007  Pitolisant vs. Modafinil 1,10 <sup>h)</sup> [0,91;1,33] 0,331

g) Poisson-Regression (für ESS-Baseline, Behandlung und Zentrum adjustiert)

h) Umkehrwerte berechnet.

Abkürzungen: EIT: extended Intent-to-Treat; IT: Intent-to-Treat; n: Patientenzahl, KI: Konfidenzintervall.

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		Intervention vs. Kontrolle
<b>Tägliche Kataplexie-Raten (komplett und partiell) <sup>i)</sup></b>							
	N	Verhältnis (Final/Baseline) <sup>j)k)</sup>	N	Verhältnis (Final/Baseline) <sup>j)k)</sup>	N	Verhältnis (Final/Baseline) <sup>j)k)</sup>	Relatives Risiko <sup>l)</sup> [95%-KI]; p-Wert
HARMONY I (IT-Population)	20	0,35	14	0,92	23	0,64	Pitolisant vs. Placebo 0,38 [0,16;0,93] 0,034  Pitolisant vs. Modafinil 0,54 [0,24;1,23] 0,138
	N	Änderung Baseline zu Final <sup>m)</sup> Mittelwert (SD) absolut	N	Änderung Baseline zu Final <sup>m)</sup> Mittelwert (SD) absolut	N	Änderung Baseline zu Final <sup>m)</sup> Mittelwert (SD) absolut	adjustierte Differenz <sup>n)</sup> [95%-KI]; p-Wert
HARMONY Ibis	12	0,85 (3,75)	5	0,59 (1,16)	14	-0,33 (1,02)	Pitolisant vs. Placebo -1,00 [-2,12;0,128] 0,077  Pitolisant vs. Modafinil 0,05 [-0,55;0,65] 0,865
<p>i) Die tägliche Kataplexie-Rate wurde aus dem Quotienten der Anzahl der Kataplexie-Anfälle in einer bestimmten Periode und der Anzahl der Tage dieser Periode berechnet. Hier nur berichtet für Subgruppen mit Kataplexieanfällen.</p> <p>j) Fehlende Werte (keine Ereignisse) wurden durch 0,5/Anzahl der Tage ersetzt.</p> <p>k) Verhältnis der geometrischen Mittelwerte.</p> <p>l) Quasi-Poisson-Regressionsmodell (adjustiert für Werte zu Beginn der Studie und Behandlung).</p> <p>m) Imputation fehlender Werte nicht berichtet.</p> <p>n) Lineares gemischtes Modell (für Kataplexien zu Beginn der Studie, Behandlung und Zentrum adjustiert)</p>							
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Patientenzahl; SD: Standardabweichung							
Endpunkt	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		
<b>Häufigkeit und Schwere der Narkolepsie-Symptome mittels Schlaftagebuch <sup>o)</sup></b>							
HARMONY Ibis (EIT-Population): Es wurden keine Daten erhoben.							
HARMONY I (IT-Population)							
Unvermeidbare Tagesschlafanfälle und schwere Schläfrigkeit (pro Tag)							
	N	Mittelwert (SD) Median (Q1;Q3)	N	Mittelwert (SD) Median (Q1;Q3)	N	Mittelwert (SD) Median (Q1;Q3)	
Baseline	31	1,83 (1,29) 1,67 (0,75;2,92)	30	1,52 (1,04) 1,33 (0,75;2,00)	33	1,71 (1,67) 1,29 (0,38;2,29)	
Final	30*	1,32 (1,34) 0,93 (0,33;1,83)	28*	1,46 (1,37) 1,00 (0,43;2,29)	31*	1,35 (1,54) 0,71 (0,33;2,14)	
Dauer unvermeidbarer Tagesschlafanfälle und schwerer Schläfrigkeit (Stunden pro Tag)							
Baseline	31	0,07 (0,04) 0,07 (0,04;0,11)	30	0,05 (0,04) 0,04 (0,01;0,07)	33	0,06 (0,05) 0,04 (0,02;0,10)	
Final	30*	0,04 (0,04) 0,02 (0,01;0,08)	28*	0,04 (0,03) 0,04 (0,01;0,06)	31*	0,04 (0,05) 0,03 (0,01;0,06)	

Endpunkt	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		
	N	Mittelwert (SD) Median (Q1;Q3)	N	Mittelwert (SD) Median (Q1;Q3)	N	Mittelwert (SD) Median (Q1;Q3)	
Dauer des Nachtschlafs (Stunden pro Tag)							
<i>Baseline</i>	31	0,38 (0,06) 0,36 (0,33;0,40)	30	0,36 (0,05) 0,34 (0,32;0,40)	33	0,35 (0,05) 0,36 (0,33;0,38)	
<i>Final</i>	30*	0,36 (0,05) 0,36 (0,34;0,38)	28*	0,36 (0,03) 0,36 (0,34;0,38)	31*	0,36 (0,08) 0,35 (0,32;0,41)	
Tägliche Kataplexie-Raten (komplett und partiell) <sup>1)</sup>							
<i>Baseline</i>	31	0,79 (1,53) 0,13 (0;0,75)	30	0,43 (0,74) 0 (0;0,29)	33	0,76 (1,68) 0,09 (0;0,78)	
<i>Final</i>	30*	0,28 (1,11) 0 (0;0)	28*	0,68 (1,66) 0 (0;0,43)	31*	0,65 (1,62) 0 (0;0,25)	
Tägliche Schlafparalyse-Raten							
<i>Baseline</i>	31	0,07 (0,24) 0 (0;0)	30	0,1 (0,24) 0 (0;0,07)	33	0,21 (0,22) 0 (0;0,14)	
<i>Final</i>	30*	0,01 (0,05) 0 (0;0)	28*	0,03 (0,11) 0 (0;0)	31*	0,08 (0,34) 0 (0;0)	
Tägliche Halluzinationen-Rate							
<i>Baseline</i>	31	0,05 (0,14) 0 (0;0)	30	0,32 (1,17) 0 (0;0,11)	33	0,15 (0,37) 0 (0;0,05)	
<i>Final</i>	30*	0,01 (0,06) 0 (0;0)	28*	0,36 (1,86) 0 (0;0)	31*	0,07 (0,22) 0 (0;0)	
<p>o) Es wurden nur deskriptive Daten dargestellt. Ein Test auf Signifikanz wurde nicht durchgeführt.</p> <p>i) Die tägliche Kataplexie-Rate wurde aus dem Quotienten der Anzahl der Kataplexie-Attacken in einer bestimmten Periode und der Anzahl der Tage dieser Periode berechnet.</p> <p>* Nur bei Abweichung von Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Personen angegeben.</p> <p>Abkürzungen: EIT: extended Intent-to-Treat IT: Intent-to-Treat; n: Patientenzahl, Q1: 25%-Quantil ; Q3: 75%-Quantil; SD: Standardabweichung</p>							
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant	Kontrolle Placebo	Kontrolle Modafinil	Intervention vs. Kontrolle			
<b>Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS</b>							
Änderung <i>Baseline</i> <sup>p)</sup> zu <i>Final</i> <sup>q)</sup>							
	N <sup>r)</sup>	Mittelwert (SD), absolut Mittelwert (SD), in %	N <sup>r)</sup>	Mittelwert (SD), absolut Mittelwert (SD), in %	N <sup>r)</sup>	Mittelwert (SD), absolut Mittelwert (SD), in %	Adjustierte Differenz <sup>s)</sup> [95%-KI]; p-Wert
HARMONY I (IT-Population)	26	8,9 (21,7) 43,0 (119,6)	24	3,0 (5,3) 4,8 (8,9)	27	13,5 (19,6) 50,7 (130,0)	Pitolisant vs. Placebo 5,0 [-2,40;12,3] 0,1817 Pitolisant vs. Modafinil 1,7 [-6,4;9,7] 0,6774

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>r)</sup>	Mittelwert (SD), absolut Mittelwert (SD), in %	N <sup>r)</sup>	Mittelwert (SD), absolut Mittelwert (SD), in %	N <sup>r)</sup>	Mittelwert (SD), absolut Mittelwert (SD), in %	
HARMONY Ibis (EIT-Population)	61	5,7 (15,5) 16,5 (49,4)	29	3,7 (14,5) 9,8 (38,3)	62	5,8 (13,1) 10,9 (25,2)	Adjustierte Differenz <sup>s)</sup> [95%-KI]; p-Wert  Pitolisant vs. Placebo 3,5 [-3,0;10,1] 0,2853 Pitolisant vs. Modafinil -1,0 [-5,8;3,9] 0,6953

p) Baseline = Visite 3.

q) Final = Visite 7.

r) Nur bei Abweichungen von der IT-Anzahl oder von der Anzahl der Eingeschlossenen angegeben.

s) Lineares gemischtes Modell (für ESS-Baseline und Zentrumadjustiert).

Abkürzungen: (E)IT: (extended) Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Patientenzahl, SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala

Endpunkt	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant	Kontrolle Placebo	Kontrolle Modafinil	Intervention vs. Kontrolle
----------	---	----------------------	------------------------	----------------------------

**Lebensqualität**

Keine Daten erhoben.

Endpunkt	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant	Kontrolle Placebo	Kontrolle Modafinil	Intervention vs. Kontrolle
----------	---	----------------------	------------------------	----------------------------

**Sicherheit**

HARMONY I (IT-Population)<sup>1)</sup>

	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
UE <sup>u)</sup>	31	19 (61,3)	30	18 (60,0)	33	23 (69,7)	k.A.
schwere UE <sup>v)</sup>	31	2 (6,5)	30	1 (3,3)	33	6 (18,2)	k.A.
SUE <sup>v)</sup>	31	2 (6,5)	30	1 (3,3)	33	2 (6,1)	k.A.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>v)</sup>	31	0	30	4 (13,3)	33	4 (12,1)	k.A.
UE, das zum Tod führte	31	0	30	0	33	0	k.A.

HARMONY Ibis (EIT-Population)

	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko <sup>w)</sup> [95%-KI]; p-Wert
UE <sup>x)</sup>	67	34 (50,7)	33	13 (39,4)	65	31 (47,7)	k.A.
schwere UE	67	11 (16,4)	33	0	65	5 (7,7)	Pitolisant vs. Modafinil 2,13 [1,10;4,12] 0,024
SUE	67	0	33	0	65	0	k.A.

Endpunkt	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		Intervention vs. Kontrolle
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	67	5 (7,5)	33	1 (3,0)	65	2 (3,1)	Pitolisant vs. Placebo 2,46 [0,44;13,8] 0,305  Pitolisant vs. Modafinil 2,43 [0,88;6,71] 0,088
UE, das zum Tod führte	67	0	33	0	65	0	k.A.

t) Ein Test auf Signifikanz wurde für die IT-Population nicht durchgeführt.  
u) Hier UE mit Beginn an oder nach Visite 3 (Ende der Basisperiode) entspricht TEAE; vgl. Fußnote x).  
v) Wie im Studienprotokoll geplant, wurden die Analysen zu UE im Studienbericht für die IT-Population dargestellt. Hier fehlen jedoch die Effektschätzer für die Gruppenvergleiche. Diese wurden post hoc mit Daten der EIT-Population durchgeführt. Diese enthält eine zusätzliche Person in der Pitolisant-Gruppe, die aber nie eine Dosis des Wirkstoffes eingenommen hat.  
w) Poisson-Regression (Zentrumadjustiert).  
x) Hier „treatment emergent adverse event“ (TEAE).

Abkürzungen: EIT: extended Intent-to-Treat IT: Intent-to-Treat; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Patientenzahl; (S)UE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

**2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

ca.15 000 – 30 000 Patienten

**3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Wakix® (Wirkstoff: Pitolisant) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Dezember 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002616/WC500204746.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002616/WC500204746.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pitolisant soll durch in der Therapie von Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie erfahrene Fachärzte erfolgen.

**4. Therapiekosten**

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Pitolisant	6 868,94 € – 13 737,87 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.01.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 2017 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken