



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Pitolisant (Neues Anwendungsgebiet: Narkolepsie, mit oder
ohne Kataplexie, (Kinder und Jugendliche, 6 -17 Jahre))

Vom 21. September 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3	Bürokratiekostenermittlung	13
4	Verfahrensablauf	13
5	Beschluss	15
6	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	23
B.	Bewertungsverfahren.....	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung	29
2.1	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme der Bioprojet Deutschland GmbH.....	37
5.2	Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	54

5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	60
D.	Anlagen	64
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	64
2.	Nachreichung zur Stellungnahme von Bioprojet	74

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Pitolisant wurde am 1. August 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 24. Februar 2023 hat das Arzneimittel Wakix mit dem Wirkstoff Pitolisant die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Das Arzneimittel Wakix mit dem Wirkstoff Pitolisant zur Behandlung von Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. April 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pitolisant mit dem neuen Anwendungsgebiet (Narkolepsie, mit oder ohne Kataplexie, (Kinder und Jugendliche, 6 – 17 Jahre)) eingereicht.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapieerhalten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 2023 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapieerhalten und Patientenzahlen (IQWiG G23-06) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pitolisant nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pitolisant (Wakix) gemäß Fachinformation

Wakix wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):

Wakix wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen (6 – 17 Jahre) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pitolisant wie folgt bewertet:

Kinder und Jugendliche (6 – 17 Jahre) mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie P11-06 vor.

Bei der Studie P11-06 handelt es sich um eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie über einen Zeitraum von 8 Wochen, gefolgt von einer einfachverblindeten 1-wöchigen Auswaschphase und einer offenen Behandlungsphase zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant. Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

Insgesamt wurden 110 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer im Verhältnis 2:1 auf den Interventions- (N = 72) bzw. den Kontrollarm (N = 38) randomisiert. Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten Pitolisant in Tagesdosierungen von 4,5 mg, 9 mg, 18 mg oder 36 mg; die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm erhielten Placebo.

Die doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase unterteilte sich in eine 4-wöchige Titrationsphase und eine 4-wöchige stabile Behandlungsphase. Darauf folgte eine 1-wöchige, einfach verblindete Auswaschphase, im Rahmen derer die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen Placebo erhielten. Die gesamte Studiendauer der verblindeten Studienphase ab Erhalt der Studienmedikation betrug 9 Wochen.

A priori wurde der PDSS-Gesamtscore als primärer Endpunkt geplant. Im Laufe der Studie wurde dieser zum UNS-Gesamtscore geändert, was der pharmazeutische Unternehmer mit einer besseren Reliabilität und Änderungssensitivität des UNS gegenüber der PDSS (basierend auf Untersuchungen zur Reliabilität und Validität im Rahmen der Studie P11-06) begründet.

Als weitere Endpunkte wurden u. a. Veränderung von Kataplexie und übermäßiger Tagesschläfrigkeit, depressive Symptome, Suizidalität und Nebenwirkungen erhoben.

Mortalität

Die Todesfälle wurden in der Studie im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Während der verblindeten 9-wöchigen Studienphase traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Kataplexie und übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS) mittels CGI-C

Der Endpunkt CGI-C dient der klinischen Einschätzung von Kataplexie und EDS mittels einer 7-Punkte-Skala durch das ärztliche Prüfpersonal. Ein höherer Wert deutet eine Verschlechterung der Symptomatik an.

Grundsätzlich ist zwar die Selbsteinschätzung der Patientinnen und Patienten zu ihrem Krankheitszustand für die Nutzenbewertung zu bevorzugen, für die vorliegende Nutzenbewertung kann jedoch auch eine ärztliche Fremdeinschätzung krankheitsspezifischer Symptome herangezogen werden, da unklar ist, ob eine Selbsteinschätzung bei allen vom Anwendungsgebiet bzw. von der Studienpopulation umfassten Patientinnen und Patienten (Kinder und Jugendliche) möglich ist.

Der pharmazeutische Unternehmer reicht Ergebnisse von Responderanalysen zum CGI-C Kataplexie und EDS mit dem präspezifizierten Responsekriterium von CGI-C ≤ 3 zum Ende der doppelblinden 8-wöchigen Behandlungsphase ein.

Für den Endpunkt CGI-C EDS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Pitolisant gegenüber Placebo.

Für den Endpunkt CGI-C Kataplexie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen der Studie.

Depressive Symptomatik mittels CDI-2 SF

Das Children's Depression Inventory (CDI-2 SF) ist ein Instrument zur Erfassung depressiver Symptomatik bei Kindern und Jugendlichen. Der Gesamtscore reicht von 0 bis 24 Punkten, wobei höhere Werte für eine Verschlechterung der Symptomatik sprechen.

Der Endpunkt wurde im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Endpunkt der Morbiditätskategorie zugeordnet, da depressive Symptome als Krankheitsfolge einer Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen eingeschätzt werden.

Da ausschließlich deskriptive Ergebnisse zu den Auswertungen zum CDI-2 SF vorliegen, lassen sich zu diesem Endpunkt keine Aussagen zum Ausmaß eines Zusatznutzens ableiten.

Suizidalität mittels C-SSRS

Die Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) ist ein standardisiertes klinisches Interview zur systematischen Bewertung und strengen Überwachung des Auftretens, der Intensität und der Häufigkeit von Suizid-bezogenen Gedanken und Verhaltensweisen. Die Auswertung erfolgte in der vorliegenden Studie dichotomisiert (Suizid-Risiko ja/nein).

Der Endpunkt wurde im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Für die Nutzenbewertung wird der Endpunkt der Morbiditätskategorie zugeordnet, da depressive Symptome und ein dadurch bedingtes erhöhtes suizidales Verhalten als Krankheitsfolge einer Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen eingeschätzt werden.

Die Operationalisierung ist zum Teil nachvollziehbar bzw. die Erhebung wird nur zum Teil als valide eingestuft. Es konnten keine Angaben identifiziert werden, inwiefern geschultes Personal das Interview durchgeführt hat und auf welchen Bezugszeitraum sich die Einschätzungen zu Baseline beziehen sollten. Zudem fehlen Angaben, inwiefern bei der Beurteilung des Suizid-Risikos dem Manual gefolgt wurde.

Der Endpunkt wird trotz der oben genannten Limitationen dargestellt. Da ausschließlich deskriptive Ergebnisse zu den Auswertungen zum C-SSRS vorliegen, lassen sich zu diesem Endpunkt keine Aussagen zum Ausmaß eines Zusatznutzens ableiten.

Narkolepsie-Symptome mittels UNS (ergänzend dargestellt)

Bei der Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS) handelt es sich um einen patientenberichteten Fragebogen zur Untersuchung der Intensität und Häufigkeit von Symptomen der Narkolepsie. Die UNS unterteilt sich in einen Kataplexie-Score und einen Score zur übermäßigen Tagesschläfrigkeit (EDS). Es kann ein Gesamtscore von 0 – 44 Punkten erreicht werden, wobei höhere Werte für eine höhere Krankheitsaktivität sprechen.

In der Studie erfolgte die Auswertung der Subskala zur Kataplexie nur bei Personen mit Narkolepsie Typ 1, wodurch nicht die gesamte Studienpopulation umfasst ist: Falls Kataplexien erst zu einem späteren Zeitpunkt bei Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie Typ 2 auftreten, werden diese durch die Nicht-Berücksichtigung ab Studienbeginn nicht erfasst.

Insgesamt lässt die vorliegende Evidenz keine sichere Beurteilung der Validität sowohl für den UNS-Gesamtscore als auch für die Subskalen Kataplexie und EDS zu.

Aufgrund der beschriebenen Limitationen wird der Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Tagesschläfrigkeit mittels PDSS

Bei der Paediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) handelt es sich um ein Messinstrument zur Untersuchung der Tagesschläfrigkeit bei Kindern und Jugendlichen mit Fokus auf die schulische Leistungsfähigkeit und auf Symptome der Tagesschläfrigkeit am Morgen.

Die Validität des Fragebogens wurde anhand von gesunden Kindern und Jugendlichen untersucht. Es konnten jedoch zur Test-Retest-Reliabilität und zu anderen Aspekten der Validität (konvergente Validität) sowie zur Änderungssensitivität keine Angaben identifiziert werden.

Die vom Fragebogen adressierten Symptome sind nicht unmittelbar für eine Narkolepsie bedingte übermäßige Tagesschläfrigkeit spezifisch. Die übermäßige Tagesschläfrigkeit als Symptom einer Narkolepsie, die beispielsweise mit plötzlichem Einschlafen oder Konzentrationsstörungen einhergeht, wird über den PDSS nicht abgebildet.

Da die unmittelbare Patientenrelevanz für das vorliegende Anwendungsgebiet somit nicht abschließend beurteilt werden kann und zudem wichtige Angaben zur Validität fehlen, werden die Ergebnisse zum PDSS für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Wöchentliche Kataplexie-Rate mittels Schlaftagebuch

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse zur Responderanalyse Wöchentliche Kataplexie-Rate (WKR) < 1 für Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie Typ 1 vor, die mithilfe eines Schlaftagebuches erhoben wurde.

Aufgrund von Unsicherheiten bei der Operationalisierung (z.B. keine Differenzierung partielle vs. totale Kataplexie; Unklarheiten bzgl. Hilfestellung durch Betreuende/Fremdbeurteilung beim Ausfüllen des Tagebuches) sowie bei der Validierung findet der Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung keine Berücksichtigung.

Lebensqualität

Es wurden keine Endpunkte zur Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Bei der Erfassung der Nebenwirkungen sollten Symptome der Grunderkrankung nicht als unerwünschtes Ereignis angesehen und nur bei einer Verschlimmerung oder einem Auftreten in ungewöhnlicher Form als unerwünschtes Ereignis gemeldet werden. Als Beispiele werden Halluzinationen, Schlafattacken und plötzliches Einschlafen genannt, eine vollständige Definition dieser von den unerwünschten Ereignissen abzugrenzenden Symptome ist allerdings nicht aufgeführt. Zudem fehlt eine vollständige Auflistung aller erkrankungsbezogener Anzeichen und Symptome, die bei der Auswertung der Gesamtraten berücksichtigt wurden.

Für die Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In beiden Behandlungsarmen der Studie traten weder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse noch Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf.

Im Detail zeigt sich in der Betrachtung der spezifischen unerwünschten Ereignisse mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Pitolisant gegenüber Placebo.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pitolisant zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (6 – 17 Jahre) mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie liegen Ergebnisse der 9-wöchigen randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie P11-06 vor.

In der Studie traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf. Für die Kategorie Mortalität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil für Pitolisant gegenüber Placebo beim mittels CGI-C erhobenen Endpunkt übermäßige Tagesschläfrigkeit. Keine statistisch signifikanten Unterschiede ergeben sich hingegen in den Auswertungen zur Kataplexie-Symptomatik (mittels CGI-C Kataplexie). Zu den Endpunkten depressive Symptomatik (mittels CDI-2 SF erhoben) und Suizidalität (mittels C-SSRS erhoben) lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß eines Zusatznutzens ableiten, da ausschließlich deskriptive Ergebnisse vorliegen.

Zur Lebensqualität liegen keine Daten vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich für die schweren unerwünschten Ereignissen kein statistisch signifikanter Unterschied. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen traten in beiden Behandlungsarmen der Studie nicht auf. Im Detail zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Pitolisant gegenüber Placebo.

Zusammenfassend zeigt sich somit lediglich im Endpunkt übermäßige Tagesschläfrigkeit mittels CGI-C ein Vorteil für Pitolisant gegenüber Placebo. Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch in keinen weiteren Endpunkten der Morbidität und Nebenwirkungen wider. Zudem liegen für einige Endpunkte lediglich deskriptive Ergebnisse vor. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Vor diesem Hintergrund ist – auch unter Berücksichtigung der kurzen Studiendauer – eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA daher das Ausmaß des Zusatznutzens von Pitolisant zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (6 – 17 Jahre) mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der 9-wöchigen randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie P11-06. Die Studiendauer unterteilt sich in eine doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (davon eine 4-wöchige Aufitrations- und eine 4-wöchige stabile Behandlungsphase) und eine 1-wöchige, einfach verblindete Auswaschphase, im Rahmen derer die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen Placebo erhielten.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt.

Unsicherheiten entstehen durch die für das vorliegende Anwendungsgebiet als kurz zu bewertende Studiendauer. Diese ist für die abschließende Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte sowie der Sicherheit von Pitolisant nicht ausreichend.

In der Gesamtschau wird die Aussagekraft der Nachweise aufgrund der kurzen direkt vergleichenden Behandlungsdauer von 8 Wochen (davon eine 4-wöchige Aufitrations- und eine 4-wöchige stabile Behandlungsphase) als Anhaltspunkt eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pitolisant.

Das Arzneimittel Wakix wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Wakix wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen (6 – 17 Jahre) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie P11-06 vor, in der Pitolisant über einen Zeitraum von 9 Wochen (einschließlich einer Woche Auswaschphase) gegenüber Placebo verglichen wurde.

In der Studie traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil für Pitolisant gegenüber Placebo beim Endpunkt übermäßige Tagesschläfrigkeit. Zu den Endpunkten depressive Symptomatik und Suizidalität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß eines Zusatznutzens ableiten.

Zur Kategorie Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich bei den schweren unerwünschten Ereignissen kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich von Pitolisant gegenüber Placebo. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen traten in beiden Behandlungsarmen der Studie nicht auf.

Zusammenfassend zeigt sich lediglich im Endpunkt übermäßige Tagesschläfrigkeit mittels CGI-C ein Vorteil für Pitolisant gegenüber Placebo. Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch in keinem weiteren Endpunkt wider. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Vor diesem Hintergrund ist – auch unter Berücksichtigung der kurzen Behandlungsdauer – eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pitolisant gegenüber Placebo festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier und im schriftlichen Stellungnahmeverfahren angegebenen Patientenzahlen.

Der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers liegen Angaben zur Inzidenz auf der Basis zweier retrospektiver Beobachtungsstudien^{2,3} sowie die rechnerische Ermittlung der GKV-Zielpopulation durch Heranziehen der kumulativen Inzidenz unter Berücksichtigung des GKV-Anteiles unter den Betroffenen zugrunde.

Insgesamt ist die Schätzung durch den geringen Umfang der Datenbasis und die Limitationen bezüglich der Übertragbarkeit der auf den o.g. Publikationen basierenden Angaben zur Inzidenz auf die Zielpopulation (Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit Unsicherheiten behaftet. Überdies bezieht sich die vorliegende Schätzung ausschließlich auf diagnostizierte Patientinnen und Patienten. Angesichts des zu vermutenden Anteiles von fehl- bzw. nicht diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie könnte es sich bei den vorliegenden Zahlen um eine Unterschätzung der tatsächlich Betroffenen in der GKV-Zielpopulation handeln.

Zusammenfassend sind die Angaben zur GKV-Zielpopulation somit mit deutlichen Unsicherheiten behaftet. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die tatsächliche Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation höher ist als die angegebene Obergrenze.

2.3 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. September 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/wakix-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pitolisant sollte durch in der Therapie von Schlafstörungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2023).

² Oberle D, Drechsel-Bäuerle U, Schmidtmann I, Mayer G, Keller-Stanislawski B. Incidence of Narcolepsy in Germany. *Sleep*. 2015 Oct 1;38(10):1619-28. <https://doi.org/10.5665/sleep.5060>

³ Kallweit U, Nilius G, Trümper D, Vogelmann T, Schubert T. Prevalence, incidence, and health care utilization of patients with narcolepsy: a population-representative study. *J Clin Sleep Med*. 2022 Jun 1;18(6):1531-1537. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9910>

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Die empfohlene Dosis von Pitolisant liegt zwischen 4,5 mg und 36 mg einmal täglich. Die niedrigsten Jahrestherapiekosten entstehen für die Tagesdosis von 18 mg. Die höchsten Jahrestherapiekosten werden bei einer Tagesdosis von 9 mg pro Tag erreicht.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pitolisant	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pitolisant	4,5 mg	4,5 mg	1 x 4,5 mg	365	365 x 4,5 mg
	9 mg	9 mg	2 x 4,5 mg		730 x 4,5 mg
	18 mg	18 mg	1 x 18 mg		365 x 18 mg
	36 mg	36 mg	2 x 18 mg		730 x 18 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pitolisant 4,5 mg	30 FTA	270,51 €	2,00 €	24,60 €	243,91 €
Pitolisant 18 mg	90 FTA	788,86 €	2,00 €	73,80	713,06 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine

Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3 Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4 Verfahrensablauf

Am 4. April 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pitolisant beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 3. Juli 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2023 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 25. August 2023 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	1. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. August 2023 5. September 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. September 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5 Beschluss



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Pitolisant (neues Anwendungsgebiet: Narkolepsie, mit oder ohne Kataplexie, (Kinder und Jugendliche, 6 - 17 Jahre))

Vom 21. September 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. September 2023 (BAnz AT 11.10.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pitolisant gemäß dem Beschluss vom 19. Januar 2017 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Pitolisant

Beschluss vom: 21. September 2023
In Kraft getreten am: 21. September 2023
BAnz AT 25.10.2023 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Februar 2023):

Wakix wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):

Wakix wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen (6 – 17 Jahre) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Das Arzneimittel Wakix mit dem Wirkstoff 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 11 1. Halbsatz 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) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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.

Kinder und Jugendliche (6 – 17 Jahre) mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Pitolisant:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

Kinder und Jugendliche (6 – 17 Jahre) mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es sind keine Todesfälle aufgetreten.
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt übermäßige Tagesschläfrigkeit mittels CGI-C EDS.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; im Detail Vorteil bei einzelnen spezifischen UEs (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen).
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie P11-06:

RCT über acht Wochen (plus eine Woche Auswaschphase), Pitolisant vs. Placebo

Mortalität

Endpunkt	Pitolisant N = 72		Placebo N = 38		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 9 n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 9 n (%)	Effektschätzer ^b p-Wert ^b
Gesamt mortalität					
Todesfälle ^c	73	0 (0,0)	37	0 (0,0)	-

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 3. Juli 2023) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 25. August 2023, sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Pitolisant N = 72			Placebo N = 38			Intervention vs. Kontrolle
Kataplexie-Symptomatik mittels CGI-C^{d, e}							
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 8 n (%) ^f		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 8 n (%) ^f		RR [95 %-KI] ^g p-Wert ^h
Verbesserung ⁱ ≤ 3 Punkte	56 ^j	28 (38,9)		28 ^j	9 (23,7)		1,64 [0,87; 3,11] 0,12
Übermäßige Tagesschläfrigkeit mittels CGI-C EDS^d							
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 8 n (%) ^k		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 8 n (%) ^k		RR [95 %-KI] ^g p-Wert ^h
Verbesserung ⁱ ≤ 3 Punkte	69 ^j	43 (59,7)		37 ^j	14 (36,8)		1,62 [1,03; 2,55] 0,016
Depressive Symptomatik mittels CDI-2 SF^{d, l}							
	N ^a	Baseline MW (SD)	Ende Woche 7 MW (SD)	N ^a	Baseline MW (SD)	Ende Woche 7 MW (SD)	Effektschätzer ^b p-Wert ^b
Gesamtscore (0–24 Punkte)	71 ^m	4,4 (3,5)	3,6 (3,2)	36 ^m	3,8 (3,0)	3,5 (2,8)	k. A.
Suizidalität mittels C-SSRS^l							
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)		N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)		Effektschätzer ^b p-Wert ^b
Suizid-Risiko ⁿ	73 ^m	1 (1,4)		37 ^m	2 (5,3)		k. A.
Narkolepsie-Symptome mittels UNS^d (ergänzend dargestellt)							
	N	Baseline MW (SD)	Ende Woche 8 MW (SD)	N	Baseline MW (SD)	Ende Woche 8 MW (SD)	SMD ^o [95%-KI] p-Wert
Gesamtscore (0–44 Punkte)	72	24,63 (7,80)	18,23 (8,14)	38	23,7 (9,1)	21,77 (9,25)	-0,53 [-0,93; -0,13] k. A.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pitolisant N = 72		Placebo N = 38		Intervention vs. Kontrolle
Zusammenfassung der UE^P					
	N ^a	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)</i>	N ^a	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)</i>	RR [95 %-KI] ^r p-Wert ^s
UE (ergänzend dargestellt)	73	22 (30,1)	37	13 (35,1)	-
Schwere UE ^q	73	2 (2,7)	37	0 (0,0)	2,57 [0,13; 52,14] k. A.
SUE ^q	73	0 (0,0)	37	0 (0,0)	-
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	73	0 (0,0)	37	0 (0,0)	-
Spezifische unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 % (MedDRA-Systemorganklasse, PT)					
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	73	14 (19,2)	37	4 (10,8)	1,77 [0,63; 5,01] k. A.
psychiatrische Erkrankungen (SOC)	73	11 (15,1)	37	4 (10,8)	1,39 [0,48; 4,08] k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	73	3 (4,1)	37	7 (18,9)	0,22 [0,06; 0,79] k. A.
Kopfschmerzen (PT)	73	14 (19,2)	37	3 (8,1)	2,37 [0,72; 7,72] k. A.
<p>a. SAS-Population: Die Sicherheitspopulation unterscheidet sich geringfügig von der FAS-Population (Intervention: N=72; Kontrolle: N=38).</p> <p>b. Es waren lediglich deskriptive Analysen vorgesehen.</p> <p>c. Todesfälle wurden über die Sicherheit erhoben.</p> <p>d. Höhere Werte deuten auf eine höhere Krankheitsaktivität hin.</p> <p>e. Der Endpunkt wurde nur bei Personen mit Kataplexie-Symptomatik, wie Narkolepsie Typ 1, ausgewertet. Zu Baseline wurde eine Narkolepsie Typ 1 bei 61 (84,7 %) Personen im Interventions- bzw. bei 29 (76,3 %) Personen im Kontrollarm diagnostiziert.</p> <p>f. Der prozentuale Anteil an Personen bezieht sich auf die Teilpopulation mit Kataplexie-Symptomatik (Narkolepsie Typ 1).</p> <p>g. Relatives Risiko [95% KI] post-hoc nicht-stratifiziert anhand der verfügbaren Daten berechnet.</p> <p>h. Der p-Wert wurde mittels Chi²-Tests anhand der verfügbaren Daten berechnet. Imputationen waren gemäß SAP nicht vorgesehen. Gemäß SAP war keine stratifizierte/adjustierte Analyse vorgesehen.</p> <p>i. Ansprechen war definiert als ein CGI-C-Score von 1 (erheblich verbessert), 2 (sehr verbessert) oder 3 (geringfügig verbessert).</p> <p>j. Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden. Die Anzahl an verfügbaren Daten unterscheidet sich zur Anzahl an verfügbaren Daten zu Visite V7 (Tag 56) nach 8-wöchiger Behandlung.</p> <p>k. Der prozentuale Anteil wurde bezogen auf die FAS-Population berechnet.</p> <p>l. Der Endpunkt wurde in der Studie P11-06 als Sicherheitsendpunkt erfasst, wird jedoch in der vorliegenden Nutzenbewertung der Kategorie Morbidität zugeordnet.</p>					

- m. Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden. Die Anzahl an verfügbaren Daten zu Baseline (Intervention: n=73; Kontrolle: n=37) unterscheidet sich geringfügig zur Visite V6 (Tag 49) nach 7-wöchiger Behandlung.
- n. Die Erhebung des Suizidrisikos (ja/nein) erfolgte mittels semi-strukturiertem Interview durch das Prüfpersonal.
- o. Die Berechnung erfolgte post-hoc für Modul 4.
- p. Es werden die Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten dargestellt: Beginn Einnahme der Studienmedikation bis Ende Einnahme der Studienmedikation + 7 Tage (Ausschleichphase). Der Erhebungszeitraum entspricht der verblindeten 9-wöchigen Studienphase.
- q. Es erfolgte eine studienindividuelle Schweregradeinteilung nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals.
- r. Das relative Risiko wurde post-hoc berechnet. Es konnten keine Angaben zum statistischen Analyseverfahren identifiziert werden.
- s. Gemäß SAP war eine deskriptive Auswertung vorgesehen. Es erfolgte keine Berechnung der p-Werte für das Dossier bzw. im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme des pUs.

Verwendete Abkürzungen:

CDI-2 SF: Childhood Depression Inventory - 2 Short Form; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; EDS: Übermäßige Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness); FAS: Full Analysis Sample; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; n. b.: nicht bestimmbar; RR: Relatives Risiko; PT: Preferred Term; SAP: Statistischer Analyseplan; SAS: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; UNS: Ullanlinna Narcolepsy Scale

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

Kinder und Jugendliche (6 – 17 Jahre) mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

ca. 120 – 650 Patientinnen und 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. September 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/wakix-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pitolisant sollte durch in der Therapie von Schlafstörungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pitolisant	2 891,85 € ⁵ - 5 935,14 € ⁶

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Kinder und Jugendliche (6 – 17 Jahre) mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

⁵ Die niedrigsten Jahrestherapiekosten entstehen für die Tagesdosis von 18 mg.

⁶ Die höchsten Jahrestherapiekosten werden bei einer Tagesdosis von 9 mg pro Tag erreicht.

6 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Pitolisant
(neues Anwendungsgebiet: Narkolepsie, mit oder ohne Kataplexie,
(Kinder und Jugendliche, 6 bis 17 Jahre))

Vom 21. September 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. September 2023 (BAnz AT 11.10.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pitolisant gemäß dem Beschluss vom 19. Januar 2017 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Pitolisant

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Februar 2023):

Wakix wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von sechs Jahren zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):

Wakix wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen (6 bis 17 Jahre) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Das Arzneimittel Wakix mit dem Wirkstoff Pitolisant ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 1411/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz 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) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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.

Kinder und Jugendliche (6 bis 17 Jahre) mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Pitolisant:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder und Jugendliche (6 bis 17 Jahre) mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es sind keine Todesfälle aufgetreten.
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt übermäßige Tagesschläfrigkeit mittels CGI-C EDS.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; im Detail Vorteil bei einzelnen spezifischen UEs (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen).

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie P11-06:

RCT über acht Wochen (plus eine Woche Auswaschphase), Pitolisant vs. Placebo

Mortalität

Endpunkt	Pitolisant N = 72		Placebo N = 38		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 9 n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 9 n (%)	Effektschätzer ^b p-Wert ^c
Gesamtmortalität					
Todesfälle ^c	73	0 (0,0)	37	0 (0,0)	–

Morbidität

Endpunkt	Pitolisant N = 72		Placebo N = 38		Intervention vs. Kontrolle
Kataplexie-Symptomatik mittels CGI-C^{d, e}					
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 8 n (%) ^f	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 8 n (%) ^f	RR [95 %-KI] ^g p-Wert ^h
Verbesserung ⁱ ≤ 3 Punkte	56 ^j	28 (38,9)	28 ^j	9 (23,7)	1,64 [0,87; 3,11] 0,12

Übermäßige Tagesschläfrigkeit mittels CGI-C EDS^d

Endpunkt	Pitolisant N = 72		Placebo N = 38		Intervention vs. Kontrolle
Übermäßige Tagesschläfrigkeit mittels CGI-C EDS^d					
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 8 n (%) ^k	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 8 n (%) ^k	RR [95 %-KI] ^g p-Wert ^h
Verbesserung ⁱ ≤ 3 Punkte	69 ^j	43 (59,7)	37 ^j	14 (36,8)	1,62 [1,03; 2,55] 0,016

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 3. Juli 2023) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 25. August 2023, sofern nicht anders indiziert.



Depressive Symptomatik mittels CDI-2 SF^{d, 1}

	N ^a	Baseline MW (SD)	Ende Woche 7 MW (SD)	N ^a	Baseline MW (SD)	Ende Woche 7 MW (SD)	Effektschätzer ^b p-Wert ^b
Gesamtscore (0–24 Punkte)	71 ^m	4,4 (3,5)	3,6 (3,2)	36 ^m	3,8 (3,0)	3,5 (2,8)	k. A.

Suizidalität mittels C-SSRS¹

	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Effektschätzer ^b p-Wert ^b
Suizid-Risiko ⁿ	73 ^m	1 (1,4)	37 ^m	2 (5,3)	k. A.

Narkolepsie-Symptome mittels UNS^d (ergänzend dargestellt)

	N	Baseline MW (SD)	Ende Woche 8 MW (SD)	N	Baseline MW (SD)	Ende Woche 8 MW (SD)	SMD ^e [95 %-KI] p-Wert
Gesamtscore (0–44 Punkte)	72	24,63 (7,80)	18,23 (8,14)	38	23,7 (9,1)	21,77 (9,25)	-0,53 [-0,93; -0,13] k. A.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pitolisant N = 72	Placebo N = 38	Intervention vs. Kontrolle
----------	----------------------	-------------------	-------------------------------

Zusammenfassung der UE^o

	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI] ^f p-Wert ^g
UE (ergänzend dargestellt)	73	22 (30,1)	37	13 (35,1)	-
Schwere UE ^h	73	2 (2,7)	37	0 (0,0)	2,57 [0,13; 52,14] k. A.
SUE ^h	73	0 (0,0)	37	0 (0,0)	-
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	73	0 (0,0)	37	0 (0,0)	-

Spezifische unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 % (MedDRA-Systemorganklasse, PT)

	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI] ^f p-Wert ^g
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	73	14 (19,2)	37	4 (10,8)	1,77 [0,63; 5,01] k. A.
psychiatrische Erkrankungen (SOC)	73	11 (15,1)	37	4 (10,8)	1,39 [0,48; 4,08] k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	73	3 (4,1)	37	7 (18,9)	0,22 [0,06; 0,79] k. A.
Kopfschmerzen (PT)	73	14 (19,2)	37	3 (8,1)	2,37 [0,72; 7,72] k. A.

^a SAS-Population: Die Sicherheitspopulation unterscheidet sich geringfügig von der FAS-Population (Intervention: N = 72; Kontrolle: N = 38).

^b Es waren lediglich deskriptive Analysen vorgesehen.

^c Todesfälle wurden über die Sicherheit erhoben.

^d Höhere Werte deuten auf eine höhere Krankheitsaktivität hin.

^e Der Endpunkt wurde nur bei Personen mit Kataplexie-Symptomatik, wie Narkolepsie Typ 1, ausgewertet. Zu Baseline wurde eine Narkolepsie Typ 1 bei 61 (84,7 %) Personen im Interventions- bzw. bei 29 (76,3 %) Personen im Kontrollarm diagnostiziert.

^f Der prozentuale Anteil an Personen bezieht sich auf die Teilpopulation mit Kataplexie-Symptomatik (Narkolepsie Typ 1).

^g Relatives Risiko [95 %-KI] post-hoc nicht-stratifiziert anhand der verfügbaren Daten berechnet.

^h Der p-Wert wurde mittels Chi²-Tests anhand der verfügbaren Daten berechnet. Imputationen waren gemäß SAP nicht vorgesehen. Gemäß SAP war keine stratifizierte/adjustierte Analyse vorgesehen.

ⁱ Ansprechen war definiert als ein CGI-C-Score von 1 (erheblich verbessert), 2 (sehr verbessert) oder 3 (geringfügig verbessert).



- ^j Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden. Die Anzahl an verfügbaren Daten unterscheidet sich zur Anzahl an verfügbaren Daten zu Visite V7 (Tag 56) nach 8-wöchiger Behandlung.
- ^k Der prozentuale Anteil wurde bezogen auf die FAS-Population berechnet.
- ^l Der Endpunkt wurde in der Studie P11-06 als Sicherheitsendpunkt erfasst, wird jedoch in der vorliegenden Nutzenbewertung der Kategorie Morbidität zugeordnet.
- ^m Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden. Die Anzahl an verfügbaren Daten zu Baseline (Intervention: n = 73; Kontrolle: n = 37) unterscheidet sich geringfügig zur Visite V6 (Tag 49) nach 7-wöchiger Behandlung.
- ⁿ Die Erhebung des Suizidrisikos (ja/nein) erfolgte mittels semi-strukturiertem Interview durch das Prüfpersonal.
- ^o Die Berechnung erfolgte post-hoc für Modul 4.
- ^p Es werden die Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten dargestellt: Beginn Einnahme der Studienmedikation bis Ende Einnahme der Studienmedikation + 7 Tage (Ausschleichphase). Der Erhebungszeitraum entspricht der verblindeten 9-wöchigen Studienphase.
- ^q Es erfolgte eine studienindividuelle Schweregradeinteilung nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals.
- ^r Das relative Risiko wurde post-hoc berechnet. Es konnten keine Angaben zum statistischen Analyseverfahren identifiziert werden.
- ^s Gemäß SAP war eine deskriptive Auswertung vorgesehen. Es erfolgte keine Berechnung der p-Werte für das Dossier bzw. im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme des pUs.

Verwendete Abkürzungen:

CDI-2 SF: Childhood Depression Inventory – 2 Short Form; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; EDS: Übermäßige Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness); FAS: Full Analysis Sample; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; n. b.: nicht bestimmbar; RR: Relatives Risiko; PT: Preferred Term; SAP: Statistischer Analyseplan; SAS: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; UNS: Ullanlinna Narcolepsy Scale

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

Kinder und Jugendliche (6 bis 17 Jahre) mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie
ca. 120 bis 650 Patientinnen und 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. September 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/wakix-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pitolisant sollte durch in der Therapie von Schlafstörungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pitolisant	2 891,85 € ² – 5 935,14 € ³

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Kinder und Jugendliche (6 bis 17 Jahre) mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

² Die niedrigsten Jahrestherapiekosten entstehen für die Tagesdosis von 18 mg.

³ Die höchsten Jahrestherapiekosten werden bei einer Tagesdosis von 9 mg pro Tag erreicht.



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Pitolisant zur Behandlung der Narkolepsie, mit und ohne Kataplexie bei Kindern und Jugendlichen (6-17 Jahre) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. April 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Pitolisant eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 25. August 2023 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pitolisant (Neues Anwendungsgebiet: Narkolepsie, mit oder ohne Kataplexie)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

**Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pitolisant (Neues Anwendungsgebiet:
Narkolepsie, mit oder ohne Kataplexie, (Kinder und Jugendliche, 6 -17 Jahre))**

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pitolisant
- **Handelsname:** Wakix
- **Therapeutisches Gebiet:** Narkolepsie (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bioprojet Deutschland GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.07.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.07.2023
- **Beschlussfassung:** Ende September 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-04-01-D-916)

Modul 1

(PDF 392,29 kB)

Modul 2

(PDF 363,96 kB)

Modul 3A

(PDF 955,27 kB)

Modul 4A

(PDF 1,30 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/938/>

03.07.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pitolisant (Neues Anwendungsgebiet: Narkolepsie, mit oder ohne Kataplexie)
Die Nutzenbewertung wurde am 03.07.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,11 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 296,04 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 151,71 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stimmnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.07.2023
 - Mündliche Anhörung: 07.08.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stimmnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.07.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pitolisant - 2023-04-01-D-916*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stimmnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.08.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende September 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pitolisant (Neues Anwendungsgebiet: Narkolepsie, mit oder ohne Kataplexie)
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.11.2021 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. August 2023 um 12:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Pitolisant**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bioprojet Deutschland GmbH	21.07.2023
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	21.07.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.07.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bioprojet Deutschland GmbH						
Hr. Dr. Schwenke	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. PD Dr. Winter	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Schöttler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Hr. Dr. Kudernatsch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Brück	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Bioprojet Deutschland GmbH

Datum	24. Juli 2023
Stellungnahme zu	Pitolisant/Wakix
Stellungnahme von	Bioprojet Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bioprojet

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden nimmt Bioprojet Deutschland GmbH Stellung zur Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und der zugehörigen Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der IQWiG-Bericht-Nr. 583 (Vorgangsnummer 2023-04-01-D-916 des Gemeinsamen Bundesausschusses) zum Wirkstoff Pitolisant, die am 3. Juli 2023 veröffentlicht wurde.</p> <p>Pitolisant (Handelsname: Wakix) ist zugelassen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexien. Pitolisant ist in diesem Anwendungsgebiet als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments anerkannt, der medizinische Zusatznutzen gilt damit als belegt. Die vorliegende Nutzenbewertung betrifft die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren.</p> <p>Bereits vor Zulassung für die pädiatrische Population ab 6 Jahren erhielt Pitolisant Eingang in die europäischen Leitlinien-Empfehlungen für Kinder (Bassetti <i>et al.</i> 2021). Seit 2016 wird Pitolisant in diesem Anwendungsgebiet zur Therapie erwachsener Patienten angewandt. Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Pitolisant ist somit gut bekannt. Durch die Erweiterung der Zulassung auf die Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexien bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren ergänzt Pitolisant die wenigen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bioprojet

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsmöglichkeiten in der Zielpopulation um eine wertvolle Therapieoption.</p> <p>Bei der Narkolepsie handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung, die bei 50 % der Patienten vor dem vollendeten 18. Lebensjahr auftritt (Bassetti <i>et al.</i> 2019). Die Leitsymptome sind eine chronische, schwerste Tagesschläfrigkeit und das Auftreten von Kataplexien, bei denen es sich um transiente Muskelschwächen handelt. Die EDS tritt bei allen Patienten auf (Narkolepsie-Typ 2). Kataplexien können zusätzlich bei 60 bis 75 % der Kinder beobachtet werden (Narkolepsie-Typ 1) (Blackwell <i>et al.</i> 2022). Beide Leitsymptome führen zu einer starken Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens der Patienten. Begleitend dazu treten insbesondere in der Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen psychosoziale Komplikationen, wie Depressionen oder Angststörungen, auf und beeinträchtigen insbesondere die soziale sowie schulische/berufliche Entwicklung (Thorpy und Hiller 2017). In Deutschland führt die Diagnose einer Narkolepsie je nach Schwere der Erkrankung zu einem Grad der Behinderung zwischen 50 und 80 (Bundesministerium für Arbeit und 2020).</p> <p>Pitolisant kann dazu beitragen, die Lebenssituation der Patienten entscheidend zu verbessern, indem es effektiv sowohl die Tagesschläfrigkeit als auch Kataplexien therapiert. Hervorzuheben ist, dass Pitolisant im Gegensatz zu den derzeitigen Therapieoptionen Natriumoxybat und Methylphenidat, die für Kinder und Jugendliche in Deutschland zugelassen sind, nicht mit einem erhöhten Suchtpotenzial</p>	

Stellungnehmer: Bioprojet

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>assoziiert ist. Dies stellt insbesondere im pädiatrischen Bereich einen enormen Therapievorteil für Pitolisant dar.</p> <p>Um den Zusatznutzen des Orphan-Drug Pitolisant in Rahmen der Nutzenbewertung aufzuzeigen, wurde ergänzend die pädiatrische Studie P11-06 dargestellt. Hier zeigte sich Pitolisant als wirksame, sichere und verträgliche Therapieoption für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren. Dabei ist hervorzuheben, dass es trotz der Seltenheit der Erkrankung gelungen ist, eine multizentrische, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie mit insgesamt 110 Kindern durchzuführen.</p> <p>Trotz der kurzen Studiendauer konnte in der Studie P11-06 eine signifikante Verbesserung der beiden Leitsymptome Tagesschläfrigkeit und Kataplexien beobachtet werden, wobei das Nebenwirkungsprofil von Pitolisant mit Placebo vergleichbar war. Insbesondere auf das Leitsymptom der Tagesschläfrigkeit hatte Pitolisant einen relevanten Behandlungseffekt.</p> <p>Die Studie P11-06 entspricht der Evidenzstufe I b (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO; Gemeinsamer Bundesausschuss 2022) (Gemeinsamer Bundesausschuss 2022). Die dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant, da sie der Erhebung der Leitsymptome der Narkolepsie und der Erfassung von Nebenwirkungen dienen, und wurden standardisiert und verblindet erhoben. Die Aussagekraft der Studie ist als hoch einzuschätzen, sodass die Aussagesicherheit eines Hinweises beansprucht wird.</p>	

Stellungnehmer: Bioprojet

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Damit ist die Zulassungsstudie P11-06 die bestverfügbare Evidenz für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pitolisant bei Kindern und Jugendlichen. Im Gegensatz dazu liegt keine randomisierte-kontrollierte Studie für den Einsatz von Methylphenidat bei Kindern vor. Die Evidenz für den Einsatz von Natriumoxybat in der Zielpopulation wird ebenfalls als „niedrig“ beschrieben (Bassetti <i>et al.</i> 2021), da die klinische Wirksamkeit von Natriumoxybat lediglich im Rahmen einer Studie mit Randomised-Withdrawal-Design untersucht wurde; der randomisierte Behandlungszeitraum betrug dabei zwei Wochen (siehe auch Modul 3 Abschnitt 3.2.2).</p> <p>An den doppelblinden Behandlungszeitraum und die einwöchige Auswaschphase der P11-06 schließt sich eine Open-Label-Phase zur Beobachtung der Langzeitanwendung an, zu der zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Ergebnisse vorliegen. Da sich die Wirksamkeit von Pitolisant bei der erwachsenen und pädiatrischen Population stark ähneln, wird von einer Übertragbarkeit der Sicherheitsergebnisse aus der Studie HARMONY III zur Langzeitsicherheit auf die pädiatrische Population ausgegangen. In der HARMONY III waren keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken erkennbar (Dauvilliers <i>et al.</i> 2019).</p> <p>Der einzigartige Wirkmechanismus macht Pitolisant zu einer wirksamen, sicheren und verträglichen Therapieoption für Kinder und Jugendliche. Pitolisant zeigt dabei kein erhöhtes Suchtpotenzials wie</p>	

Stellungnehmer: Bioprojet

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
andere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel. Zudem hat sich Pitolisant bereits in den letzten Jahren bei der Behandlung der Narkolepsie bei erwachsenen Patienten bewährt und etabliert und stellt nun auch für Kinder und Jugendliche eine wichtige Therapieoption dar. Aus diesem Grund beanspruchen wir einem mindestens geringen Zusatznutzen für Pitolisant zur Therapie der Narkolepsie mit und ohne Kataplexien bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bioprojet

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 48	<p>Dosierung von Pitolisant-Hydrochlorid (20 mg Filmtablette)</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt in der Nutzenbewertung an: <i>Die gemäß Fachinformation zugelassene Dosierung von 40 mg täglich bei Patientinnen und Patientinnen ab 40 kg Körpergewicht ab Woche 4 ist geringfügig höher als die erlaubte Maximaldosis in der Studie von 36 mg.</i></p> <p><u>Position Bioprojet:</u> Es ist darauf hinzuweisen, dass die im Dossier verwendete Bezeichnung Pitolisant 5 mg, 10 mg, 20 mg oder 40 mg als Pitolisant-Hydrochlorid 5 mg, 10 mg, 20 mg oder 40 mg zu verstehen ist. Dies entspricht Pitolisant 4,5 mg, 9 mg, 18 mg oder 36 mg. Somit bildet die laut Fachinformation zugelassene Dosierung von 40 mg die Maximaldosis in der Studie von 36 mg ab (siehe auch Modul 4 Abschnitt 4.2.1 S. 18 im Nutzendossier).</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

	<p>Hintergrund dafür ist, dass das Arzneimittel ursprünglich als Pitolisant-Hydrochlorid 20 mg Filmtablette entwickelt wurde. Dementsprechend wird in der wissenschaftlichen Dokumentation die Menge des Pitolisant-Hydrochlorid-Salzes angegeben, obwohl die Bezeichnung im Rahmen des Zulassungsprozesses zu Pitolisant 18 mg Filmtablette geändert werden musste. Trotz der Änderung der Bezeichnung bleibt die Zusammensetzung des Produkts identisch.</p>	
<p>G-BA S. 19</p>	<p>Patientenrelevanz des Endpunktes Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS)</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA merkt in der Nutzenbewertung an:</p> <p><i>Der Fragebogen fragt einzelne Symptome (wie Müdigkeit) am Morgen oder während des Schulalltags der Kinder ab, die jedoch nicht unmittelbar für eine Narkolepsie bedingte übermäßige Tagesschläfrigkeit spezifisch sind. (...) Die unmittelbare Patientenrelevanz in Bezug auf die übermäßige Tagesschläfrigkeit, wie die oben genannte Kernsymptomatik (z. B. plötzliches Einschlafen, automatisches Handeln) des Anwendungsgebietes der Narkolepsie, kann nicht abschließend beurteilt werden. Der Endpunkt wird daher nur ergänzend dargestellt.</i></p> <p><u>Position Bioprojet:</u></p> <p>Bei der PDSS handelt es sich um ein häufig genutztes und etabliertes Instrument zur Erhebung von Tagesschläfrigkeit bei Kindern und Jugendlichen (Lewandowski <i>et al.</i> 2011; Meyer <i>et al.</i> 2017; Ouyang <i>et al.</i> 2021). In einem systematischen Review von Meyer <i>et al.</i> konnte gezeigt werden, dass die PDSS dazu beitragen kann, Faktoren und Symptome für chronisch, schwerste Tagesschläfrigkeit in Kindern und Jugendlichen zu identifizieren.</p>	<p>Bei der Paediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) handelt es sich um ein Messinstrument zur Untersuchung der Tagesschläfrigkeit bei Kindern und Jugendlichen mit Fokus auf die schulische Leistungsfähigkeit und auf Symptome der Tagesschläfrigkeit am Morgen.</p> <p>Die Validität des Fragebogens wurde anhand von gesunden Kindern und Jugendlichen untersucht. Es konnten jedoch zur Test-Retest-</p>

<p>Neben den Symptomen einer Schlafstörung konnten auch psychosoziale Faktoren, wie z. B. schlechte schulische Leistungen, identifiziert und beobachtet werden, welche charakteristisch für Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen sind (Meyer <i>et al.</i> 2017; Plazzi <i>et al.</i> 2018). Es handelt sich hierbei um ein validiertes Instrument, welches spezifisch zur Erfassung von EDS bei Kindern und Jugendlichen entwickelt wurde (Bioulac <i>et al.</i> 2020).</p> <p>In der Nutzenbewertung des G-BA für Wakix für die Zielpopulation der erwachsenen Patient:innen wurde die Epworth Sleepiness Scale (ESS) anerkannt und in der Nutzenbewertung dargestellt Zur Patientenrelevanz der ESS schrieb der G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017):</p> <p><i>„Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</i></p> <p>Ebenfalls wurde der Endpunkt ESS im Nutzenbewertungsverfahren von Solriamfetol (Sunosi®) zur Behandlung der Narkolepsie bei Erwachsenen dargestellt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020).</p> <p>Ähnlich wie im ESS werden im PDSS Fragen zum Einschlafisiko oder zur Einschätzung der Müdigkeit auf einer Likert-Skala bewertet. Während die ESS alltägliche Situationen wie das Einschlafisiko vor dem Fernseher bewertet, ist die PDSS auf den Schulalltag von Kindern und Jugendlichen ausgerichtet (z. B. Einschlafisiko während der Bearbeitung von Hausarbeiten) (Drake <i>et al.</i> 2003). Aufgrund des ähnlichen Aufbaus der beiden Fragebögen und der spezifischen Ausrichtung auf den Lebensalltag der Zielgruppe sollte davon ausgegangen werden, dass die Validität der ESS mindestens</p>	<p>Reliabilität und zu anderen Aspekten der Validität (konvergente Validität) sowie zur Änderungssensitivität keine Angaben identifiziert werden.</p> <p>Die vom Fragebogen adressierten Symptome sind nicht unmittelbar für eine Narkolepsie bedingte übermäßige Tagesschläfrigkeit spezifisch. Die übermäßige Tagesschläfrigkeit als Symptom einer Narkolepsie, die beispielsweise mit plötzlichem Einschlafen oder Konzentrationsstörungen einhergeht, wird über den PDSS nicht abgebildet.</p> <p>Da die unmittelbare Patientenrelevanz für das vorliegende Anwendungsgebiet somit nicht abschließend beurteilt werden kann und zudem wichtige Angaben zur Validität fehlen, werden die Ergebnisse zum PDSS für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.</p>
--	---

	<p>auf die PDSS übertragbar ist und daher in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte.</p>	
<p>G-BA S. 25/26</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt in der Nutzenbewertung an: <i>„Die Validität und Reliabilität von Selbst- und Fremdeinschätzungen vor allem der Kataplexien, die unterschiedliche Körperregionen betreffen können, ist nicht belegt. Es ist davon auszugehen, dass diese in hohem Maße von einer hohen Compliance abhängig ist, auftretende Ereignisse wie Kataplexien zeitnah zu dokumentieren, da bei einer zeitversetzten Dokumentation (zum Beispiel am Ende des Tages) vor allem bei jüngeren Patientinnen und Patienten ein Recall-Bias wahrscheinlich ist. Dieses ist umso wahrscheinlicher, als die Narkolepsie-Symptomatik häufig mit Erinnerungslücken und Aufmerksamkeitsproblemen (z. B. ADHS) einhergeht. Insgesamt ist die Validität dieses Endpunkts unklar sowie die Operationalisierung nur zum Teil nachvollziehbar.“</i></p> <p><u>Position Bioprojet:</u> In der Nutzenbewertung Wakix für Erwachsene wurde die Verwendung des Schlaftagebuchs zur Erfassung der Häufigkeit und Schwere der Narkolepsie-Symptome wie vom G-BA beschrieben anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017). In weiteren aktuellen Verfahren, beispielsweise Daridorexant im Anwendungsgebiet Schlafstörungen, wurde die Erhebung von Schlafstörungen mittels Schlaftagebuch zumindest ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2023).</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse zur Responderanalyse Wöchentliche Kataplexie-Rate (WKR) <1 für Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie Typ 1 vor, die mithilfe eines Schlaftagebuchs erhoben wurde.</p> <p>Aufgrund von Unsicherheiten bei der Operationalisierung (z.B. keine Differenzierung partielle vs. totale Kataplexie; Unklarheiten bzgl. Hilfestellung durch Betreuende/Fremdbeurteilung beim Ausfüllen des Tagebuchs) sowie bei der Validierung findet der Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung keine Berücksichtigung.</p>

	<p>Es gibt keine Hinweise dafür, dass ein Recall-Bias in der pädiatrischen Population häufiger auftritt als bei erwachsenen Patienten. Auch bei diesen können, insbesondere beim Auftreten von Kataplexien, Erinnerungslücken entstehen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Durch die zusätzliche Beobachtung durch Erziehungsberechtigte und Lehrkräfte sind die Angaben im pädiatrischen Fragebogen eher besser gesichert als bei einer reinen Selbsteinschätzung.</p> <p>Die Verwendung von Schlaftagebüchern hat sich in klinischen Studien zur Beurteilung der Narkolepsie bei Kindern etabliert und stellt ein gängiges Instrument dar (Meyer <i>et al.</i> 2017; Wang <i>et al.</i> 2017). In der AWMF-S3-Leitlinie zur Insomnie bei Erwachsenen wird das Schlaftagebuch als diagnostisches Instrument zur Erfassung von Schlafstörungen anerkannt (Riemann <i>et al.</i> 2017). Der G-BA spricht den Kataplexie-Symptomen außerdem eine besondere Bedeutung zu, sodass Bioprojet weiterhin die Meinung vertritt, dass der Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte.</p>	
<p>IQWiG S. 6</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt in der Dossierbewertung an:</p> <p><i>Der Publikation von Oberle et al. (2015) [3], aus welcher der pU die Inzidenzraten je Personenjahre heranzieht, liegen Daten mit einer eingeschränkten Aktualität aufgrund eines über 10 Jahre zurückliegenden Erhebungszeitraums zugrunde. (...) Darüber hinaus sind unter den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten lediglich 106 (8,8 %) Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 17 Jahren enthalten, weswegen die Inzidenzraten auf einer vergleichsweise kleinen Datenbasis beruhen. Unsicherheit entsteht des Weiteren durch das methodische Vorgehen des pU, die Inzidenzraten, die in der herangezogenen Publikation für die gesamte Altersspanne der Kinder und Jugendlichen von 0 bis 17 Jahren ermittelt wurden, auf die einzelnen Bevölkerungszahlen pro</i></p>	

<p><i>Altersgruppe (2 bis 17 Jahre) anzuwenden. Dies wird ebenfalls vom pU adressiert. Zusätzliche Unsicherheit besteht durch den Ausschluss der Kinder unter 2 Jahren bei der Berechnung der kumulativen Inzidenz. (...) Bei Berücksichtigung dieser Patientinnen und Patienten können sich mehr Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.“</i></p> <p><u>Position Bioprojet:</u></p> <p>Im vorliegenden Dossier wurde die Obergrenze der Zielpopulation basierend auf einer Inzidenzrate von 0,51 pro 100.000 Kinder und Jugendliche in Deutschland angegeben. Das IQWiG merkt an, dass diese Inzidenz mit Unsicherheiten behaftet ist und vergleichsweise gering erscheint.</p> <p>Auf Basis einer aktuellen Publikation von Kallweit et al. kann die 1-Jahres-Inzidenzrate mit 0,79 (0,52-1,15) pro 100.000 Einwohner in Deutschland beziffert werden (Kallweit <i>et al.</i> 2022). Für diese Studie wurde die InGef-Forschungsdatenbank genutzt, die einen anonymisierten Datensatz von 4 Millionen gesetzlich versicherten Personen in Deutschland enthält. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer bestätigten Narkolepsie-Diagnose im Jahr 2018. Als Unsicherheit ist zu erwähnen, dass keine separate Auswertung für die Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren in der Studie erfolgte. Allerdings ist basierend auf der Publikation von Kallweit et al. und der darin ermittelten Inzidenzrate von 0,79 pro 100.00 Einwohner davon auszugehen, dass die im Dossier angegebene Obergrenze der Zielpopulation, die auf einer Inzidenzrate von 0,51 pro 100.000 Kindern und Jugendlichen basiert, sich der tatsächlichen Größe der Zielpopulation am besten annähert und daher als plausibelster Wert betrachtet werden sollte (Kallweit <i>et al.</i> 2022).</p> <p>Unter der Annahme, dass die 1-Jahres-Inzidenzrate von 0,79 pro 100.00 Einwohner auch auf die Zielpopulation der Kinder und</p>	<p>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p><u>Kinder und Jugendliche (6 – 17 Jahre) mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie</u></p> <p>ca. 120 – 650 Patientinnen und Patienten</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA berücksichtigt die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier und im schriftlichen Stellungnahmeverfahren angegebenen Patientenzahlen.</p> <p>Der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers liegen Angaben zur Inzidenz auf der Basis zweier retrospektiver Beobachtungsstudien sowie die rechnerische Ermittlung der GKV-Zielpopulation durch Heranziehen der kumulativen Inzidenz unter Berücksichtigung des GKV-Anteiles unter den Betroffenen zugrunde.</p> <p>Insgesamt ist die Schätzung durch den geringen Umfang der Datenbasis und die Limitationen bezüglich der Übertragbarkeit der auf den o.g. Publikationen basierenden Angaben zur Inzidenz auf die Zielpopulation (Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren)</p>
---	--

	<p>Jugendlichen ab 6 Jahren übertragen werden kann und dabei die Obergrenze darstellt, ergibt sich bei einem GKV-Anteil von 88,05 % eine überschätzte GKV-Zielpopulation 645 Patienten.</p> <p>Bioprojet vertritt daher die Position, dass die im Dossier als Obergrenze angegebene GKV-Zielpopulation von 416 als plausibelster Wert angesehen werden sollte, wobei die Obergrenze der Zielpopulation mit 645 anzugeben ist (Bioprojet 2023b).</p> <p>Anmerkung: Es erfolgte eine Aktualisierung der Berechnung der Zielpopulation, die der Stellungnahme als Excel und PDF beigelegt ist.</p>	<p>mit Unsicherheiten behaftet. Überdies bezieht sich die vorliegende Schätzung ausschließlich auf diagnostizierte Patientinnen und Patienten. Angesichts des zu vermutenden Anteiles von fehl- bzw. nicht diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie könnte es sich bei den vorliegenden Zahlen um eine Unterschätzung der tatsächlich Betroffenen in der GKV-Zielpopulation handeln.</p> <p>Zusammenfassend sind die Angaben zur GKV-Zielpopulation somit mit deutlichen Unsicherheiten behaftet. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die tatsächliche Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation höher ist als die angegebene Obergrenze.</p>
<p>IQWiG S. 8</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt in der Dossierbewertung an:</p> <p><i>„Die Angaben des pU auf Basis des von ihm veranschlagten Verbrauchs sind plausibel. Für die Untergrenze entstehen niedrigere Jahrestherapiekosten bei einer Tagesdosis von 18 mg. Unter Zugrundelegung einer Höchstdosis von 36 mg fallen niedrigere Jahrestherapiekosten an als vom pU für die Obergrenze angegeben.“</i></p> <p><u>Position Bioprojet:</u></p> <p>Bioprojet stimmt der Anmerkung des IQWiG zu. Für die Jahrestherapiekosten ergeben sich jedoch aufgrund einer Aktualisierung der Kosten pro Packung in der Lauer-Taxe nach Dossiereinreichung veränderte Jahrestherapiekosten. Gemäß einer Aktualisierung der Lauer-Taxe vom 01.06.2023 beträgt der neue Taxe-VK pro Packung nun 270,46 € bzw. 788,83 €. Damit ergeben sich maximale Jahrestherapiekosten bei der Verabreichung einer Dosierung von 9 mg einmal täglich von 6.283,11 €. Die minimalen Jahrestherapiekosten liegen bei 3.066,32 € für die Verabreichung der Dosierung von 18 mg einmal täglich. Es ergibt sich somit eine</p>	<p>Die aktualisierten Angaben zur Berechnung der Jahrestherapiekosten werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2023).</p> <p>Die empfohlene Dosis von Pitolisant liegt zwischen 4,5 mg und 36 mg einmal täglich. Die niedrigsten Jahrestherapiekosten entstehen für die Tagesdosis von 18 mg. Die höchsten Jahrestherapiekosten werden bei einer Tagesdosis von 9 mg pro Tag erreicht.</p>

	<p>neue Spanne für die Jahrestherapiekosten pro Patient von 3.066,32 € bis 6.283,11 € (Bioprojet 2023a).</p> <p>Anmerkung: Es erfolgte eine Aktualisierung der Berechnung der Jahrestherapiekosten, die der Stellungnahme als Excel und PDF beigelegt ist.</p>	
<p>G-BA S. 54</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt in der Nutzenbewertung an: <i>„Die Studiendauer der verblindeten Studienphase mit Pitolisant betrug insgesamt lediglich 9 Wochen (8 Wochen Behandlungsdauer + 1 Woche Auswaschphase). Damit sind für die erhobenen Endpunkte Aussagen zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit nicht möglich.“</i></p> <p><u>Position Bioprojet:</u> Zunächst ist hierzu noch einmal anzumerken, dass die Studiendauer auf 8 Wochen beschränkt wurde, da es sich um eine pädiatrische Indikation handelt. Die Guidelines der Zulassungsbehörden sehen hierzu vor, dass die Studiendauer ausreichend sein soll, die Belastung von Kindern und Jugendlichen in klinischen Studien jedoch so gering wie möglich gehalten werden soll (European Medicines Agency 2017). Dementsprechend lässt sich ableiten, dass auch die Studiendauer ausreichend für die Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit, jedoch nicht länger als nötig sein soll. Die Studie P11-06 wird von der EMA gemäß der Zulassung von Pitolisant für die Behandlung von Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren als angemessen und adäquat betrachtet, um Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu generieren (European Medicines Agency 2023).</p>	<p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der 9-wöchigen randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie P11-06. Die Studiendauer unterteilt sich in eine doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (davon eine 4-wöchige Aufitrations- und eine 4-wöchige stabile Behandlungsphase) und eine 1-wöchige, einfach verblindete Auswaschphase, im Rahmen derer die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen Placebo erhielten.</p> <p>Unsicherheiten entstehen durch die für das vorliegende Anwendungsgebiet als kurz zu bewertende Studiendauer. Diese ist für die abschließende Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte sowie der Sicherheit von Pitolisant nicht ausreichend.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich lediglich im Endpunkt übermäßige Tagesschläfrigkeit mittels CGI-C ein Vorteil für Pitolisant gegenüber</p>

<p>An den doppelblinden Behandlungszeitraum und die einwöchige Auswaschphase der Studie P11-06 schließt sich eine Open-Label-Phase für die Beobachtung der Langzeitanwendung an. Hierfür sind bislang keine Ergebnisse verfügbar.</p> <p>Aufgrund der vergleichbaren Wirksamkeit von Pitolisant bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten wird von einer Übertragbarkeit der Langzeitergebnisse auf Kinder und Jugendliche ausgegangen. Für erwachsene Patienten wurde die Studie HARMONY III zur Beurteilung der Langzeitsicherheit durchgeführt. Dabei wurden keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken erkennbar. Es konnte festgestellt werden, dass sich die klinischen Effekte von Pitolisant sogar kontinuierlich verbessern und die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen nach 3 Monaten Therapie mit Pitolisant abnimmt (Dauvilliers <i>et al.</i> 2019). Neue Sicherheitshinweise für die Langzeitanwendung bei Kindern und Jugendlichen werden daher nicht erwartet.</p>	<p>Placebo. Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch in keinem weiteren Endpunkt wider. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist – auch unter Berücksichtigung der kurzen Behandlungsdauer – eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pitolisant gegenüber Placebo festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>
--	--

Literaturverzeichnis

1. Bassetti C, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, Dolenc-Groselj L, Jennum P, Khatami R, Manconi M, et al. (2021). European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Eur J Neurol*.
2. Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S, Kallweit U, Khatami R, Koning F, Kornum BR, Lammers GJ, et al. (2019). Narcolepsy - clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol* 15, 519-539.
3. Bioprojet (2023a). Aktualisierte Berechnung der Jahrestherapiekosten.
4. Bioprojet (2023b). Aktualisierte Berechnung der Zielpopulation.
5. Bioulac S, Taillard J, Philip P und Sagaspe P (2020). Excessive Daytime Sleepiness Measurements in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Frontiers in Psychiatry* 11.
6. Blackwell JE, Kingshott RN, Weighall A, Elphick HE und Nash H (2022). Paediatric narcolepsy: a review of diagnosis and management. *Arch Dis Child* 107, 7-11.
7. Bundesministerium für Arbeit und S (2020). Versorgungsmedizin-Verordnung (VersMedV) - Versorgungsmedizinische Grundsätze. Verfügbar unter: https://www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/Publikationen/k710-versorgungsmed-verordnung.pdf?__blob=publicationFile&v=1 [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
8. Dauvilliers Y, Arnulf I, Szakacs A, Leu-Semenescu S, Lecomte I, Scart-Gres C, Lecomte J-M und Schwartz J-C (2019). Long-term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony III Study. *Sleep* 2019 Nov.
9. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012). S1-Leitlinie Narkolepsie (abgelaufen). Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-056l_S1_Narkolepsie_2012_abgelaufen.pdf [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
10. Drake C, Nickel C, Burduvali E, Roth T, Jefferson C und Pietro B (2003). The pediatric daytime sleepiness scale (PDSS): sleep habits and school outcomes in middle-school children. *Sleep* Jun 15, 455-458.
11. European Medicines Agency (2017). ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. Verfügbar unter: [Zugriffsdatum: 13.07.2023].
12. European Medicines Agency (2023). European Public Assessment Report Wakix.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2838/2017-01-19_AM-RL-XII_Pitolisant_D-250_BAnz.pdf [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. August 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 14.12.2022 B2 in Kraft getreten am 15. Dezember 2022. Verfügbar unter: <https://www.g->

[ba.de/downloads/62-492-3007/VerfO_2022-08-18_iK_2022-12-15.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3007/VerfO_2022-08-18_iK_2022-12-15.pdf) [Zugriffsdatum: 06.02.2023].

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023). Tragende Gründe zum Beschluss der Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Daridorexant (Schlafstörungen). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9491/2023-05-12_AM-RL-XII_Daridorexant_D-891_TrG.pdf [Zugriffsdatum: 13.07.2023].

16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020). IQWiG-Bericht zur Nutzenbewertung gemäß §35 a SGB V. Solriamfetol (Narkolepsie). Stand 13.08.2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3732/2020-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Solriamfetol_D-548.pdf [Zugriffsdatum: 13.07.2023].

17. Kallweit U, Nilius G, Trumper D, Vogelmann T und Schubert T (2022). Prevalence, incidence, and health care utilization of patients with narcolepsy: a population-representative study. *J Clin Sleep Med* 18, 1531-1537.

18. Lewandowski AS, Toliver-Sokol M und Palermo TM (2011). Evidence-Based Review of Subjective Pediatric Sleep Measures. *Journal of Pediatric Psychology* 36, 780-793.

19. Meyer C, Ferrari GJJ, Barbosa DG, Andrade RD, Pelegrini A und Felden EPG (2017). ANALYSIS OF DAYTIME SLEEPINESS IN ADOLESCENTS BY THE PEDIATRIC DAYTIME SLEEPINESS SCALE: A SYSTEMATIC REVIEW. *Rev Paul Pediatr* 2017 Jul-Sep, 351-360.

20. Ouyang H, Gao X und Zhang J (2021). Symptom measures in pediatric narcolepsy patients: a review. *Ital J Pediatr* 47.

21. Plazzi G, Clawges HM und Owens JA (2018). Clinical Characteristics and Burden of Illness in Pediatric Patients with Narcolepsy. *Pediatr Neurol* 85, 21-32.

22. Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, Klose P, Langhorst J, Mayer G, Nissen C, et al. (2017). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMFRegisternummer 063-003), Update 2016. *Somnologie* 21:2-44.

23. Thorpy M und Hiller G (2017). The Medical and Economic Burden of Narcolepsy: Implications for Managed Care. *Am Health Drug Benefits*, 233-241.

24. Wang YG, Benmedjahed K, Lambert J, Evans C, Hwang S, Black J und Johns MW (2017). Assessing narcolepsy with cataplexy in children and adolescents: development of a cataplexy diary and the ESS-CHAD. *Nat Sci Sleep* 2017; 9:, 201-211.

- alles kopieren -

5.2 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	21. Juli 2023
Stellungnahme zu	Pitolisant (Wakix®)
Stellungnahme von	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Juli 2023 die Nutzenbewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden gem. § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo für den Wirkstoff Pitolisant (Wakix®) in dem Anwendungsgebiet „Wakix wird angewendet bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.“ veröffentlicht.</p> <p>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (nachfolgend Takeda) arbeitet an der Entwicklung eines Arzneimittels zur Behandlung der Narkolepsie und ist somit gemäß 5. Kapitel §19 Absatz 1 Satz 1 Verfo als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur schriftlichen Stellungnahme berechtigt.</p> <p>Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des G-BA für den Wirkstoff Pitolisant.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erhebung von Narkolepsie-Symptomen mittels Schlaftagebuch G-BA Nutzenbewertung</p> <p><i>Der Endpunkt „wöchentliche Kataplexie-Rate“ sowie der Narkolepsie-Symptome „am Tage vorkommende unbeabsichtigte Schlafanfälle und Episoden starker Müdigkeit am Tag“, „Halluzinationen und Schlafparalysen“ und „Mittlere Schlafdauer“ wird in der Nutzenbewertung nicht dargestellt aufgrund unzureichender Operationalisierung und unklarer Validität.</i></p> <p>Anmerkung Takeda:</p> <p>Die in den mittels Schlaftagebuch erfassten Endpunkte „wöchentliche Kataplexie-Rate“ sowie der Narkolepsie-Symptome „Anzahl der am Tage vorkommenden unbeabsichtigten Schlafanfälle und Episoden starker Müdigkeit am Tag“, „Häufigkeit von Halluzinationen und Schlafparalysen“ und „Mittlere tägliche Schlafdauer (umfasst die Gesamtdauer der nächtlichen Schlafzeit)“ stellen patientenrelevante Endpunkte dar. Bei diesen steht eine einfache quantitative Erfassung im Vordergrund, welche keiner umfassenden Validierung bedarf. Jedes erfasste Ereignis ist patientenrelevant und die Auswertung dessen damit relevant im Rahmen dieser Nutzenbewertung.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse zur Responderanalyse Wöchentliche Kataplexie-Rate (WKR) <1 für Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie Typ 1 vor, die mithilfe eines Schlaftagebuches erhoben wurde.</p> <p>Aufgrund von Unsicherheiten bei der Operationalisierung (z.B. keine Differenzierung partielle vs. totale Kataplexie; Unklarheiten bzgl. Hilfestellung durch Betreuende/Fremdbeurteilung beim Ausfüllen des Tagebuches) sowie bei der Validierung findet der Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung keine Berücksichtigung.</p>

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die mittels Schlaftagebuch erfassten Endpunkte werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>	
	<p>Maintenance of wakefulness test (MWT)</p> <p>G-BA Nutzenbewertung</p> <p><i>Der Endpunkt MWT wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die Patientenrelevanz kann nicht beurteilt werden.</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Übermäßige Tagesschläfrigkeit wird als patientenrelevant angesehen. Es ist jedoch unklar, wie durch den Test und die künstliche Testsituation valide die Beurteilung der Symptomatik einer übermäßigen Tagesschläfrigkeit erfasst werden kann. Insgesamt kann die Patientenrelevanz nicht beurteilt werden.</i></p> <p>Anmerkung Takeda:</p> <p>Wie in der Nutzenbewertung vom G-BA selbst ausgeführt, stellt die übermäßige Tagesschläfrigkeit einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Beim MWT handelt es sich um einen umfassend validierten und standardisierten Test zur Erfassung der exzessiven</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tagesschläfrigkeit, der bei verschiedenen Schlafkrankheiten inklusive der Narkolepsie zum Einsatz kommt (1, 2). Dieser ermöglicht eine im Rahmen der erzeugten Testsituation eine objektive Beurteilung der Tagesschläfrigkeit. Es ist nicht nachvollziehbar, warum der G-BA einen umfassend validierten und standardisierten Test zur Erfassung eines patientenrelevanten Parameters, der zudem standardmäßig in klinischen Studien der Schlafmedizin Anwendung findet, mit der Begründung der Testdurchführung und einer künstlichen Testsituation als unklar patientenrelevant bewertet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der MWT wird in der Nutzenbewertung zur Beurteilung der exzessiven Tagesschläfrigkeit berücksichtigt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Arand D, Bonnet M, Hurwitz T, Mitler M, Rosa R, Sangal RB. The clinical use of the MSLT and MWT. *Sleep*. 2005;28(1):123-44.
2. Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*. 2005;28(1):113-21.

5.3 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.7.2023
Stellungnahme zu	Pitolisant (Wakix)
Stellungnahme von	vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Juli 2023 eine Nutzenbewertung zu Pitolisant (Wakix) von Bioprojet Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Pitolisant im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. Die Nutzenbewertung basiert auf einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie. In einer zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht die G-BA-Geschäftsstelle weder positive noch negative Effekte. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen. Im Entwurf für die Benennung von Kombinationen benennt der G-BA keinen in Kombination einsetzbaren Wirkstoff.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (wie z.B. UNS, PDSS) mit dem Verweis auf die nichtgegebene Patientenrelevanz oder nicht-gegebene Validität nicht berücksichtigt wurden. Als Begründung führt die G-BA-Geschäftsstelle lediglich auf, dass die Fragebögen teils arztbewertet sind. Dem kann nicht gefolgt werden. Eine Nichtberücksichtigung der Ergebnisse zu diesen Instrumenten erscheint nicht sachgerecht.</p>	<p><i>Narkolepsie-Symptome mittels UNS</i></p> <p>In der Studie erfolgte die Auswertung der Subskala zur Kataplexie nur bei Personen mit Narkolepsie Typ 1, wodurch nicht die gesamte Studienpopulation umfasst ist: Falls Kataplexien erst zu einem späteren Zeitpunkt bei Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie Typ 2 auftreten, werden diese durch die Nicht-Berücksichtigung ab Studienbeginn nicht erfasst.</p> <p>Insgesamt lässt die vorliegende Evidenz keine sichere Beurteilung der Validität sowohl für den UNS-Gesamtscore als auch für die Subskalen Kataplexie und EDS zu.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft. Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa patientenrelevant und sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass die Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Aufgrund der beschriebenen Limitationen wird der Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><i>Tagesschläfrigkeit mittels PDSS</i></p> <p>Die Validität des Fragebogens wurde anhand von gesunden Kindern und Jugendlichen untersucht. Es konnten jedoch zur Test-Retest-Reliabilität und zu anderen Aspekten der Validität (konvergente Validität) sowie zur Änderungssensitivität keine Angaben identifiziert werden.</p> <p>Die vom Fragebogen adressierten Symptome sind nicht unmittelbar für eine Narkolepsie bedingte übermäßige Tagesschläfrigkeit spezifisch. Die übermäßige Tagesschläfrigkeit als Symptom einer Narkolepsie, die beispielsweise mit plötzlichem Einschlafen oder Konzentrationsstörungen einhergeht, wird über den PDSS nicht abgebildet.</p> <p>Da die unmittelbare Patientenrelevanz für das vorliegende Anwendungsgebiet somit nicht abschließend beurteilt werden kann und zudem wichtige Angaben zur Validität fehlen, werden die Ergebnisse zum PDSS für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Pitolisant (D-916)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. August 2023

von 12:43 Uhr bis 13:20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bioprojet Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Schwenke

Herr PD Dr. Winter

Herr Schöttler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Kudernatsch

Frau Dr. Brück

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:43 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Entschuldigung, wir sind 13 Minuten zu spät; wir hatten schon mehrere Anhörungen. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA! Wir sind bei Pitolisant, Orphan, neues Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 3. Juli 2023. Zu der haben wir eine Stellungnahme vom pharmazeutischen Unternehmer bekommen, von Bioprojet, und als weiteren pharmazeutischen Unternehmer von Takeda. Wir haben keine Stellungnahmen von Fachgesellschaften oder der AkdÄ bekommen. Wir haben eine Stellungnahme vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller erhalten.

Bevor wir in die Anhörung einsteigen, muss ich die Anwesenheit feststellen. Für Bioprojet sind zugeschaltet Herr PD Dr. Winter, Herr Schöttler und Herr Dr. Schwenke, für Takeda Herr Dr. Kudernatsch und Frau Dr. Brück sowie vom vfa Herr Bussilliat. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Zunächst würde ich dem pU die Möglichkeit geben, einzuführen. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das? – Herr Schöttler, bitte.

Herr Schöttler (Bioprojet): Vielleicht einleitend ein paar Worte zu Bioprojet. Es ist ein französisches forschendes Familienunternehmen. Das ist auch der Grund, warum heute unsere Delegation aus externen Beratern besteht. In Deutschland selber halten wir keine medizinische Abteilung vor. Ich darf unser Team vorstellen. Das ist für statistische und methodische Fragen Herr Dr. Carsten Schwenke und für die medizinischen Fragen Herr Privatdozent Dr. Yaroslav Winter; er ist Leiter der Abteilung für Epilepsie und Schlafmedizin am Uniklinikum Mainz.

Ich würde einleitend gerne etwas zur Erkrankung selber und zum Produkt sagen. Wir reden heute über die Narkolepsie. Die Narkolepsie ist eine seltene neurologische und chronische Erkrankung, die die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigt. Die Leitsymptome sind exzessive Tagesschläfrigkeit und Kataplexien. Hierbei wird die Narkolepsie in die Typen 1 und 2 unterteilt. Typ 1 ist die Form mit Kataplexien, Typ 2 ohne Kataplexien. Die ersten Symptome treten oft im Kindesalter auf. Kataplexien zeigen sich hier meist anders als im Erwachsenenalter. Der Übergang ist fließend. Die Diagnose ist schwierig. Im Regelfall dauert es in Deutschland vom Auftreten erster Symptome bis zur gesicherten Diagnosestellung vier bis sieben Jahre. Meist fällt diese Zeit in die Transitionsphase zur Erwachsenenmedizin. Die jungen Patienten werden durch diese Zeit und die damit verbundene Facharztodysee stigmatisiert. Durch Fehldiagnosen kommen viele Kinder in psychotherapeutische Behandlung. Jenseits dessen werden die Kinder zusätzlich während der Schul- und Ausbildungszeit stigmatisiert, da sie als faul und nicht intelligent gelten. Dabei handelt es sich hier nur um eine krankheitsbedingte Kognitionsstörung und nicht um einen Mangel an Intelligenz. Leider ist in Deutschland meist kein adäquater Nachteilsausgleich gegeben.

Vor diesem Hintergrund sind eine gute Diagnosestellung und therapeutische Optionen wichtig für die Versorgung dieser Patienten. Wakix hat bereits vor seiner Zulassung Einzug in die europäischen Leitlinienempfehlungen für die Kinder gefunden, da es sich in den letzten Jahren bereits im Einsatz bei Erwachsenen bei beiden Typen der Narkolepsie bewährt hat. Bioprojet ist seiner Verantwortung als forschendes Pharmaunternehmen nachgekommen, für diese kleine Gruppe an Patienten eine Zulassungsstudie durchzuführen, um die Versorgung dieser Patienten deutlich zu verbessern. Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des UNS7-Scores gegenüber der Baseline zum Nachweis der Überlegenheit von Wakix gegenüber Placebo bei beiden Leitsymptomen. Wakix wurde gut vertragen. Das Sicherheitsprofil ähnelt dem der Erwachsenen. Wakix unterscheidet sich von den beiden vor der Zulassung zur

Verfügung stehenden Therapieoptionen Methylphenidat und Natriumoxybat dadurch, dass es sich nicht um ein Psychostimulans handelt, welche als Betäubungsmittel eingeklassifiziert ist. Wakix hat somit kein erhöhtes Sucht- und Missbrauchspotenzial. Wakix unterscheidet sich ebenso von Psychostimulanzien durch die Wirksamkeit auf beide Leitsymptome der Narkolepsie. Vor diesem Hintergrund steht jetzt mit Wakix eine einzigartige Therapieoption für Kinder zur Verfügung, die durch eine besondere therapeutische Breite, eine sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit besticht. – Hierzu freue ich mich auf den Austausch mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schöttler. – Die entscheidende Frage geht an Herrn Schwenke. Das ist bereits in der Dossierbewertung moniert worden. Im Dossier wurden keine Effektschätzer für alle relevanten Endpunkte der Nutzenbewertung vorgelegt. Wir hatten erwartet, dass sie im Stellungnahmeverfahren nachgereicht würden, weil das einige Relevanz hat. Wieso fehlen diese? Können sie noch nachgereicht werden? Sie kennen unsere kurzen Beratungsfristen. Wenn wir noch etwas damit anfangen sollten, müssten sie bis Freitag, also bis zum 11. August, 12 Uhr vorliegen. Es lag eigentlich auf der Hand, dass die noch kommen. Können Sie vielleicht erklären, wo hier ein Problem liegt?

Herr Dr. Schwenke (Bioprojekt): Vielleicht kann ich ein bisschen erhellen. Die Eilentscheidung war, die Studie, wie sie berichtet ist, im Studienreport darzustellen, weil die Population nicht eingeschränkt werden muss. Das andere ist, für viele Endpunkte liegen die Mittelwertdifferenzen vor. Hier gibt es standardisierte Mittelwertdifferenzen, die auch berichtet sind, inklusive der p-Werte. Für einige Endpunkte ist noch kein Effektschätzer da. Wir können prüfen, was wir nachliefern können. Unter anderem beziehen Sie sich hauptsächlich auf den CGI-C8, wo für die Kataplexie und den EDS9 kein Relatives Risiko, kein Odds Ratio vorliegen. Allerdings haben wir hier einen p-Wert für den statistischen Test, wo wir sehen, dass bei der Kataplexie ein p-Wert von 0,12 vorliegt – das heißt, es ist knapp nicht signifikant –, auf der anderen Seite beim EDS, bei dem Symptom ein signifikanter Effekt mit einem p-Wert von unter 0,05. Was wir zusätzlich haben, ist zum Beispiel die wöchentliche Kataplexierate mit dem Ratenverhältnis, wo der Effektschätzer schon da ist. Die spannende Frage ist: Welcher Effektschätzer fehlt Ihnen noch außer den beiden, die ich eben genannt habe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rissling.

Frau Dr. Rissling: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zu den CGI-Responderanalysen. Effektschätzer und p-Werte fehlen beispielsweise auch für die Sicherheitsendpunkte. Hier war gemäß SAP nur eine deskriptive Analyse vorgesehen. Zu den CGI-C, zu den Responderanalysen, habe ich noch eine Frage. Es ist so, dass Sie sowohl für die zu erhebende Kataplexie als auch die übermäßige Tagesschläfrigkeit in den Responderanalysen für eine Verbesserung eine a priori definierte Responseschwelle von ≤ 3 vorgeben. Jetzt ist es so, im Studienbericht und vereinzelt in den Output-Dateien des Statistikprogramms finden wir die Angabe eines Schwellenwertes von ≤ 2 . Könnten Sie uns mitteilen, welche Responseschwelle letzten Endes für die Analysen verwendet worden ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (Bioprojekt): Vielleicht zunächst zu den Sicherheitsendpunkten. Dadurch, dass wir in der Studie relativ wenige Patienten mit Ereignis haben, haben wir relativ wenige Endpunkte, wo überhaupt Effektschätzer berechnet werden können. Wenn auf beiden Seiten kein Effekt aufgetreten ist, wie zum Beispiel bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder bei Abbrüchen, oder wo auf beiden Seiten kein Patient aufgetreten ist, da haben wir keine Effektschätzer. Das Spannende ist sicherlich die Insomnie als unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse. Dort haben wir ein Verhältnis von 6,8 gegen 2,7 Prozent, allerdings

8 Clinical Global Impression of Change

9 Excessive daytime sleepiness (Übermäßige Tagesschläfrigkeit)

da auch 5 gegen 1 Patienten. Wenn man da das relative Risiko anschaut, ist das Konfidenzintervall von 0,3 bis 20, also sehr breit. Man kann nicht erwarten, dass da ein signifikanter Effekt, in welche Richtung auch immer, auftritt. Von daher ist das deskriptiv bewertbar, insbesondere deswegen, weil das Sicherheitsprofil so günstig ist, wenn, dann hauptsächlich milde und moderate unerwünschte Ereignisse auftreten. Insgesamt sehen wir Raten an unerwünschten Ereignissen von 30 gegen 35 Prozent. Ich glaube, da kann man das Sicherheitsprofil schon so betrachten.

Sie haben noch zum CGI-C gefragt. Es gibt in der Tat die zwei verschiedenen Schwellenwerte. Das ≤ 3 hat Bioprojet als das relevante Kriterium gesehen, aber zusätzlich, als ergänzende Analyse auch ≤ 2 gerechnet. Beides ist angeschaut worden. Sie haben ≤ 3 in Ihren Bericht aufgenommen. Das ist auch das, was wir als Hauptanalyse aufgenommen hätten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Rissling.

Frau Dr. Rissling: Ich habe noch eine Frage zu dem CGI-C. Das heißt, Sie haben zwei Ergebnisse vorliegen, zwei Analysen durchgeführt. Es müssten die Ergebnisse von zwei Analysen vorliegen, nämlich einmal für die Responseschwelle ≤ 2 und einmal für die Responseschwelle ≤ 3 . Die Auswertungen, die wir in der Nutzenbewertung dargestellt haben, sind aus dem Studienbericht bzw. aus dem SAS-Output. Hier steht die Responseschwelle ≤ 2 . Können wir jetzt davon ausgehen, dass das die Responseschwelle ist? Oder ist es doch die Responseschwelle ≤ 3 ?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Bioprojet): Wenn Sie erlauben, würde ich das im Nachgang prüfen, damit wir absolut korrekt und sicher sind, welche Responseschwelle verwendet wurde. Ist das in Ordnung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay, danke. – Frau Rissling, Sie haben sich erneut gemeldet?

Frau Dr. Rissling: Ich möchte ganz kurz einen Kommentar zu den Sicherheitsendpunkten abgeben. Ich habe mir das gerade noch einmal angeschaut, und zwar alle UEs auf SOC10- und PT11-Ebene. Es sind wenige Ereignisse aufgetreten, allerdings gibt es zum Teil doch Unterschiede von 10 Prozent oder 15 Prozent zwischen den Behandlungsarmen. Deswegen würden wir favorisieren, dass Sie für die Sicherheitsendpunkte die Effektschätzer nachreichen.

Herr Dr. Schwenke (Bioprojet): Herr Hecken, wenn Sie erlauben: Ich werde bei Bioprojet rückfragen, inwieweit da Analysen möglich sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie wissen, Freitag, 11. August, 12 Uhr.

(Herr Dr. Schwenke: Ja!)

Weitere Fragen, Bänke, PatV? – Frau Kunz, GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Kunz: Wir hätten mehrere Fragen. Zunächst möchten wir den pharmazeutischen Unternehmer bitten, zu erläutern, was die Grundlage für die neue Patientenzahlberechnung ist, die nachgereicht wurden, wie die sich von der Herleitung im Dossier unterscheidet. Könnten Sie das noch kurz darlegen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Wer macht das? – Herr Schöttler.

Herr Schöttler (Bioprojet): Das würde ich gerne an Herrn Schwenke geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke, bitte.

10 Systemorganklasse nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDra)

11 Preferred Term nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDra)

Herr Dr. Schwenke (Bioprojet): Im Dossier hatten wir die Inzidenzzahlen genommen. Das heißt, wir haben uns angeschaut, wie hoch die Inzidenzen für Patienten in dem Altersbereich von 6 bis 17 Jahren sind. Es gibt leider keine wirklich guten Basisdaten für diese Population. Das liegt unter anderem daran, dass es im Vergleich zu Erwachsenen sehr wenige Kinder und Jugendliche sind, die von der Narkolepsie betroffen sind. Deswegen haben wir im Dossier die Inzidenzen dargestellt, das heißt, geprüft, wie viele Patienten neu diagnostiziert werden. Auf Anregung des IQWiG haben wir geschaut: Was wäre, wenn man sich die Prävalenzen zusätzlich anschaut, eine absolute Obergrenze dessen, was wir an Patienten in dieser Altersgruppe erwarten können? Wir gehen immer noch davon aus, dass die obere Inzidenzgrenze von knapp über 400 Patienten eine relevante Abschätzung der Population ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Wir hätten zu der erlaubten Begleitmedikation zwei Fragen. In der Studie war Natriumoxybat eine erlaubte Begleitmedikation. Allerdings ist aufgefallen, dass es eine ungleiche Verteilung in den Studienarmen gab. Im Interventionsarm hatten circa 13 Prozent Natriumoxybat und im Kontrollarm circa 5 Prozent. Es waren für die Endpunkte UNS-Gesamtscore und PDSS12 fünf Sensitivitätsanalysen präspezifiziert. Im Dossier wurden nur drei vorgelegt. Es fehlen die zur Aufnahme von Natriumoxybat sowie Natriumoxybat-Behandlungsgruppen als feste Effekte und die zum Studienzentrum. Uns hätte interessiert, warum die nicht vorgelegt wurden und ob sie gegebenenfalls nachgereicht werden könnten.

Die zweite Frage zielt auf die antikataplektische Medikation, die während der Studie erlaubt war. Wie war da die Verteilung auf die beiden Studienarme? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Schöttler.

Herr Schöttler (Bioprojet): Ich wollte es an Herrn Schwenke geben. – Danke.

Herr Dr. Schwenke (Bioprojet): Es waren relativ viele Fragen. Ich versuche sie von oben nach unten abzuarbeiten. Natriumoxybat war als Begleitmedikation erlaubt. Das heißt, Patienten und Patientinnen, die zu Baseline auf Natriumoxybat waren, durften das weiter nehmen. Trotzdem sind die Effekte, die wir in dem 8-Wochen-Zeitraum der RCT gesehen haben, bewertbar. Sie haben es angesprochen: Es gab 12,5 gegen 5,3 Prozent der Patienten, die jeweils Natriumoxybat bekommen haben. Man muss sich aber auch anschauen, wie viele Patienten das betrifft. Die 5,3 Prozent der Patienten sind zwei Patienten. Das heißt, wir haben es in den zwei Studienarmen mit relativ wenigen Patienten zu tun. Ein Patient mehr oder weniger ändert die Prozentzahl arg. Wir gehen somit nicht davon aus, dass erstens die gewisse Imbalance, die sich anhand der Prozentwerte aufdrängt, einen Effekt hat. Das Zweite ist, wir schauen uns an: Wie groß ist der Behandlungseffekt im Vergleich zur Baseline? Zur Baseline waren die Patienten schon länger auf dieser Therapie. Somit ist der Effekt, den man in der Studie sieht, wirklich der Matrixeffekt. Da sehen wir bei diversen Endpunkten, sei es der UNS, sei es der PDSS, sei es der Wakefulness-Test, deutliche Effekte zugunsten von Wakix im Vergleich zu Placebo.

Sie haben nach Sensitivitätsanalysen gefragt. Wir haben mit dem Dossier den gesamten Studienreport mit eingereicht. Da sind alle Analysen dokumentiert, die durchgeführt wurden. Ich müsste mir anschauen, auf welche Analysen Sie sich explizit beziehen. Meiner Übersicht nach waren alle Analysen im Studienreport beschrieben, die durchgeführt wurden. Ich müsste in der Tat prüfen, was eventuell fehlt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Von der FBMed wurde angesprochen, dass zwei Sensitivitätsanalysen gefehlt haben. Wir haben uns gefragt, warum. Wenn sie vorliegen, wäre es schön, wenn sie nachgereicht werden könnten.

Die zweite Frage war bezüglich der antikataplektischen Medikation, wie viele Patienten das in der Studie erhalten haben und wie da die Verteilung auf die beiden Arme war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Bioprojet): Die antikataplektischen Therapien, ist das nicht Natriumoxybat? Ich bin kein Mediziner.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Winter.

Herr Dr. Winter (Bioprojet): Es geht um antikataplektische Medikation mit Antidepressiva, zum Beispiel mit Venlafaxin und anderen SSRIs. Ich habe nicht die Daten zur Verteilung dieser Medikation. Ich muss an die Firma zurückgeben. Die Patienten haben ihre Medikation zur Baseline nicht verändert, sodass wir die Effekte der Zusatztherapie mit Pitolisant beurteilen. Es haben keine weiteren Anpassungen der Therapie stattgefunden. Die Patienten, die antikataplektische Medikation zur Baseline hatten, haben sie beibehalten. Wenn das nicht gewirkt hat, hat es auch später nicht gewirkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Rissling.

Frau Dr. Rissling: Ich habe mehrere Fragen bezüglich der Nachreichungen. Ich möchte darum bitten, die Effektschätzer oder p-Werte für die Sicherheit als auch für die Responderanalysen für den CGI-C für Kataplexie und für die übermäßige Tagesschläfrigkeit nachzureichen. Wir hatten im Anhang eine Responderanalyse zur wöchentlichen Kataplexierate unter 1 dargestellt. Hier fehlt ebenfalls der Effektschätzer. Sofern es für Sie möglich ist, hätten wir das auch gerne für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte, bei denen Effektschätzer und p-Werte fehlen. Das wäre die Priorisierung, die wir haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Präzisierung und Priorisierung, Frau Rissling. – Frau Kunz, waren Sie fertig mit Ihren Nachfragen, oder haben Sie weitere Fragen?

(Frau Dr. Kunz: Ich hätte noch weitere Fragen zu den unerwünschten Ereignissen!)

– Ja, bitte.

Frau Dr. Kunz: Es war so, dass Symptome der Grunderkrankung nicht als unerwünschtes Ereignis angesehen werden sollten, nur bei Verschlimmerung oder bei Auftreten in ungewöhnlicher Form gemeldet werden sollten. Es gab keine vollständige Definition dieser von den UEs abzugrenzenden Symptome. Das wurde von der FBMed schon kritisiert. Es wurde im Rahmen der Stellungnahme leider nicht thematisiert. Es stellt sich die Frage, ob es möglich ist, eine solche Definition nachzureichen.

Uns hätte auch interessiert, was die Rationale dahinter war, dass es bei den UEs eine studienindividuelle Schweregradeinteilung gab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (Bioprojet): Die erste Frage war, welche PTs ausgeschlossen waren. Explizit ausgeschlossen aus den Analysen wurden keine PTs. Es wurde nur geprüft, dass nicht explizit die Leitsymptome als unerwünschtes Ereignis berichtet werden sollten. Die wurden im Rahmen der Fragebögen so erhoben. Auch da werde ich nachfragen, welche PTs dort explizit ausgeschlossen wurden.

Die zweite Frage habe ich leider verpasst, Entschuldigung.

Frau Dr. Kunz: Die zweite Frage bezog sich auf die studienindividuelle Schweregradeinteilung bei den unerwünschten Ereignissen. Wir würden gerne wissen, was die Rationale dahinter war, warum das so gewählt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Auch wieder Herr Schwenke?

Herr Dr. Schwenke (Bioprojet): Beziehen Sie sich auf die Einteilung in mild, moderat, schwer? – Die hat hier natürlich nichts mit der onkologischen Indikation zu tun. Die übliche CTCAE13-Graduierung kann man natürlich auch außerhalb der Onkologie anwenden, aber gerade bei chronischen Erkrankungen ist es ebenfalls üblich, die althergebrachte Einstufung zu verwenden, wo die unerwünschten Ereignisse in mild, moderat und schwer einsortiert werden, entsprechend der Bewertung des Prüfarztes. Das ist weniger standardisiert als bei der CTCAE-Graduierung. Da gibt es explizite Definitionen, was was ist. Hier wird mehr auf die Beurteilungskraft des Prüfarztes gesetzt, das ist richtig. Vielleicht kann Herr Winter noch etwas dazu sagen, wenn Sie erlauben, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. – Herr Winter.

Herr Dr. Winter (Bioprojet): Aus klinischer Sicht macht diese Einteilung schon Sinn. Wenn man nur die absoluten Zahlen von Nebenwirkungen, von unerwünschten Ereignissen anschaut, kann das nicht relevant sein. Eine Gewichtung spielt schon eine Rolle. Denn manche unerwünschten Ereignisse treten zwar auf, spielen in der Klinik für den Patienten aber kaum eine Rolle. Sie sehen, dass behandlungsbedürftige unerwünschte Ereignisse sehr selten aufgetreten sind. Die meisten Ereignisse hatten keine klinische Relevanz. Sie wurden zwar dokumentiert, aber in der leichten Form hatten sie keine Konsequenz für die Behandlung. Als Kliniker halte ich diese Einteilung für sinnvoll. Ansonsten hat man etwas, was man zwar dokumentiert hat, was aber keine Relevanz für die Praxis hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Winter. – Frau Kunz, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Etwas ist immer noch ein bisschen unklar. Es gab keine Definition der studienindividuellen Schweregradeinteilung. Es war auch die Kritik oder die Anmerkung seitens der FBMed, dass es schwierig ist, das zu beurteilen, da es keine Definition dieser Einteilung gab, die man dann beurteilen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu noch etwas sagen? – Herr Schwenke, Sie haben sich gemeldet.

Herr Dr. Schwenke (Bioprojet): Die Einteilung in mild, moderat und schwer ist eine Einteilung, die zumindest in früheren Zeiten sehr häufig verwendet wurde, insbesondere als es die CTCAE-Graduierung noch nicht gab. Auch da wurde dem Prüfarzt überlassen, was er aus den Berichten des Patienten macht, das heißt, ob er es so einschätzt, dass es ein mildes, ein moderates oder ein schweres unerwünschtes Ereignis war. Dadurch, dass wir in diesem Fall eine doppelblinde Studie haben, ist nicht damit zu rechnen, dass es zu einem hohen Verzerrungspotenzial kommt, einfach dadurch, dass wir eine Verbindung dadurch haben, dass der Prüfarzt nicht weiß, was der Patient bekommt, und deswegen jedes unerwünschte Ereignis unabhängig davon, was der Patient bekommt, beurteilen kann. Er selbst wird diese Beurteilung immer gleich durchführen. Das heißt, innerhalb des Zentrums wird es sicherlich immer gleich sein. Es liegt auch in der Verantwortung und in der Kompetenz des Prüfarztes, so etwas beurteilen zu können. – Herr Winter kann sicherlich noch etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Winter.

Herr Dr. Winter (Bioprojet): Ärzte verstehen diese Einteilung relativ einheitlich. Die leichten Ereignisse sind mild und benötigen keine weitere Abklärung. Sie brauchen keine Intervention. Die mittelschweren Ereignisse sind minimal. Sie bedeuten vielleicht eine lokale Anwendung von Mitteln, aber zum Beispiel keine invasive Intervention. Diese Schweregradeinteilung wird von den Ärzten ziemlich einheitlich verstanden, weil diese Einteilung so vorliegt. Es ist nicht

abhängig vom Zentrum, vom behandelnden Arzt. Wenn diese Einteilung vorliegt, ist die Varietät sehr gering. Es wird einheitlich verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Winter. – Dann frage ich Frau Kunz. Konkreter wird es, glaube ich, nicht mehr.

(Frau Dr. Kunz: Vielen Dank!)

Frau Rissling hat sich noch einmal gemeldet.

Frau Dr. Rissling: Ich habe eine Frage zu dem Schlaftagebuch. In der schriftlichen Stellungnahme haben Sie eine Validierungsstudie zur Erhebung von Kataplexiesymptomen bei Kindern und Jugendlichen eingereicht. In diesem Schlaftagebuch wird beispielsweise lediglich die Kataplexie erfasst. Die Patienten sollen dabei lediglich angeben, ob Symptome aufgetreten sind, und am Abend die Häufigkeit schätzen. Es werden zusätzlich für die Erziehungsberechtigten Empfehlungen zur Unterstützung der jüngeren Patienten beim Ausfüllen dieses Tagebuchs gegeben. Nun ist es aber so, dass in der Studie P11-06 das Schlaftagebuch komplexer aufgebaut ist. Neben den Kataplexiesymptomen werden andere Narkolesiesymptome erfasst, beispielsweise Halluzination, Schlafparalysen oder auch Episoden starker Müdigkeit. Diese sollen nicht nur vom Kind, sondern auch von Erziehungsberechtigten oder Lehrern im Schlaftagebuch ausgefüllt werden. Liegen für die Studie P11-06, also für das verwendete Schlaftagebuch, Studien zur Validität vor? Wurden Vorgaben zum Ausfüllen des Tagebuchs gemacht? Was uns beispielsweise nach wie vor nicht klar ist, ist, wann welche Person, Erziehungsberechtigte, die Kinder oder auch die Lehrer, welche Angaben für welchen Zeitraum machen sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist ganz wichtig, Frau Rissling. – Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Bioprojet): Vielleicht Herr Schöttler.

Herr Schöttler (Bioprojet): Eine genaue Spezifikation, wer wann wie auszufüllen hat, das müssten wir nachprüfen. Durch das Studien-Setup und durch den unterschiedlichen Einschluss der Altersklassen ist selbstverständlich, dass gerade bei sehr jungen Kindern, sprich: ab 6 Jahren, Hilfestellung erforderlich war. Wie gesagt, wir könnten nachfragen, was es dazu gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wäre ganz wichtig für die Validierung der Ergebnisse, wenn das in strukturierter Form in einem bestimmten Setting mit einer bestimmten identischen Anleitung für jede helfende Person erfolgt wäre. Das war das, was Frau Rissling adressiert hat. Der eine Elternteil versteht Hilfestellung so, indem er gar nichts macht, und der andere ist dahinter und versucht, die Dinge ganz exakt zu dokumentieren. – Jetzt hat sich Herr Dr. Winter gemeldet. Bitte schön.

Herr Dr. Winter (Bioprojet): Ich weiß nicht im Detail, in welcher Altersgruppe das genau wie gemacht wurde. Ich kann sagen, dass die Vorgehensweise sowohl in der Placebogruppe als auch in der Verumgruppe gleich war, sodass wir eine Homogenität für beide Vergleichsgruppen haben. Wie es genau im Detail war, kann ich, wie gesagt, nicht sagen. Aber in beiden Gruppen wurden die Daten auf die gleiche Art und Weise erhoben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann müsste geschaut werden, wie das war. Gibt es sonstige Fragen? – Keine mehr. Dann würde ich Ihnen, Herr Schöttler, die Möglichkeit geben – oder Herrn Winter oder Herrn Schwenke, wer es möchte –, aus Ihrer Sicht zusammenzufassen, falls Sie hierzu einen Bedarf sehen.

Herr Schöttler (Bioprojet): Ich gebe gerne an Herrn Winter weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Winter, bitte.

Herr Dr. Winter (Bioprojet): Ich bedanke mich für die sehr gute Diskussion, für die inhaltliche Diskussion. Der klinische Aspekt hat mir etwas gefehlt. Deswegen wollte ich seitens eines

Arztes, der diese Patienten tatsächlich behandelt, darauf eingehen. Wir sind ein Zentrum, wo wir sowohl Kinder als auch Erwachsene behandeln. Mit Präparaten zur Behandlung der Narkolepsie haben wir umfangreiche Erfahrung. Die Population der Kinder ist im Vergleich zur gesamten Narkolepsiepopulation eine viel kleinere Gruppe, weil sie erwachsen werden. Sie sind gleichzeitig eine sehr vulnerable Gruppe, weil die Erkrankung in diesem Alter beginnt. Sie definiert tatsächlich das weitere Schicksal dieser Kinder, wie sie Eingang in ihren Beruf finden, welche Leistungen sie an der Universität erbringen, ob sie überhaupt studieren. Deswegen ist das Vorhandensein von Präparaten in diesem Bereich sehr wichtig. Wir haben bislang zwei Mittel, die Suchtpotenzial haben. Es sind BtM-pflichtige Medikamente. Durch die vorgelegten Studienergebnisse haben wir eine Chance, für diese sehr wichtige Gruppe ein Präparat mit sehr gutem Sicherheitsprofil und gleichzeitig ohne Suchtpotenzial mit einem Effekt sowohl für die Tagesschläfrigkeit als auch auf die Kataplexie zu haben. Das ist wirklich ein Gamechanger für die Behandlung der Kinder. Natürlich müssen die Zahlen aus klinischer Sicht nachgeliefert werden. Das ist ein kleiner Durchbruch. Sehr viele Familien haben sich darauf gefreut, dass dieses Präparat von der EMA für Kinder zugelassen wurde. Aus klinischer Sicht richte ich den Appell, dieses Präparat ganz genau zu sehen als eine Chance für die kleinen Patienten mit Narkolepsie, sich gut zu entwickeln und nicht mit einer chronischen Erkrankung zu tun zu haben. Das ist ein entscheidender Punkt für diese Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Winter, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank auch an Herrn Schöttler und Herrn Schwenke für ihre Ausführungen! Wenn jetzt noch etwas nachgereicht wird: Freitagmittag ist die Deadline.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich verabschiede mich von denen, die an der Anhörung teilgenommen haben.

Schluss der Anhörung: 13:20 Uhr

2. Nachreichung zur Stellungnahme von Bioprojet

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

Pitolisant (Wakix®)

Bioprojet Deutschland GmbH
als örtlicher Vertreter von Bioprojet Pharma SAS

Modul 4 A

*Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter
von 6 Jahren mit oder ohne Kataplexie*

Nachgereichte Unterlagen zur
Anhörung am 08.08.2023

Stand: 11.08.2023

Ergänzung zu Modul 4A/5

Im Rahmen der Anhörung zu Pitolisant in der Indikation Narkolepsie wurden verschiedene Angaben zur pivotalen Studie P11-06 nachgefordert, die im Folgenden aufgeführt werden.

1. Effektschätzer für die Sicherheitsendpunkte jegliche UE, schwere UE, jegliche UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10% oder mehr in mindestens einer Behandlungsgruppe

In Tabelle 1 sind die Effektschätzer relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz mit den zugehörigen 95% Konfidenzintervallen für die relevanten Sicherheitsendpunkte dargestellt. Entsprechend der Verfahrensordnung sind die Effektschätzer für alle Sicherheitsendpunkte berechnet, bei denen in den Hauptkategorien (jegliche UE, schwere UE, schwerwiegende UE, Abbrüche wegen UE) mindestens ein Patient in mindestens einer Behandlungsgruppe betroffen war. Für die UE nach SOC und PT wurden die UE berücksichtigt, die für jegliche UE in mindestens einer Behandlungsgruppe eine Häufigkeit von mindestens 10% aufwiesen. Zudem wurden die UE von speziellem Interesse (UESI) analysiert.

Schwerwiegende UE und Abbrüche wegen UE wurden für keinen Patienten berichtet. Schwere UE traten nur in 2 Patienten im Pitolisant-Arm auf. Auf SOC- und PT-Ebene traten keine schweren UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in mindestens einer Behandlungsgruppe auf.

In den jeglichen UE mit einer Häufigkeit von 10% oder mehr in mindestens einem Behandlungsarm fanden sich auf SOC- und PT-Ebene keine signifikanten Nachteile zu Ungunsten von Pitolisant. Auch in den UE von speziellem Interesse fand sich kein signifikanter Nachteil.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 1: Effektschätzer für die Sicherheitsendpunkte entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung für Pitolisant im Vergleich zur Kontrollgruppe Placebo; Studie P11-06

Unerwünschtes Ereignis	Pitolisant N = 73	Placebo N = 37	Pitolisant vs. Placebo		
			RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
Jegliches UE					
Jegliches UE	22 (30%)	13 (35%)	0,86 [0,49; 1,50]	0,80 [0,34; 1,84]	-0,05 [-0,24; 0,14]
PT Kopfschmerzen	14 (19%)	3 (8%)	2,37 [0,72; 7,72]	2,69 [0,72; 10,03]	0,11 [-0,02; 0,24]
SOC Erkrankungen des Nervensystems	14 (19%)	4 (11%)	1,77 [0,63; 5,01]	1,96 [0,60; 6,44]	0,08 [-0,05; 0,22]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (4%)	7 (19%)	0,22 [0,06; 0,79]	0,18 [0,04; 0,76]	-0,15 [-0,28; -0,01]
SOC Psychiatrische Erkrankungen	11 (15%)	4 (11%)	1,39 [0,48; 4,08]	1,46 [0,43; 4,96]	0,04 [-0,09; 0,17]
Schwere UE					
Schwere UE	2 (3%)	0 (0%)	2,57 [0,13; 52,14]	2,62 [0,12; 56,04]	0,03 [-0,01; 0,06]
UE von speziellem Interesse					
UESI	7 (10%)	2 (5%)	1,77 [0,39; 8,12]	1,86 [0,37; 9,42]	0,04 [-0,06; 0,14]
UESI PT Angstzustände	1 (1%)	1 (3%)	0,51 [0,03; 7,88]	0,50 [0,03; 8,23]	-0,01 [-0,07; 0,05]
UESI PT Dyspepsie	1 (1%)	0 (0%)	1,54 [0,06; 36,92]	1,55 [0,06; 39,02]	0,01 [-0,01; 0,04]
UESI PT Insomnie	5 (7%)	1 (3%)	2,53 [0,31; 20,91]	2,65 [0,30; 23,53]	0,04 [-0,04; 0,12]
UESI SOC Gastrointestinale Erkrankungen	1 (1%)	0 (0%)	1,54 [0,06; 36,92]	1,55 [0,06; 39,02]	0,01 [-0,01; 0,04]
UESI SOC Psychiatrische Erkrankungen	6 (8%)	2 (5%)	1,52 [0,32; 7,17]	1,57 [0,30; 8,17]	0,03 [-0,07; 0,12]
Quelle: CSR Tabellen 14.3.1.1, 14.3.1.14, 14.3.1.21, Effektschätzer wurden post-hoc berechnet					
Abkürzungen: RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; KI = Konfidenzintervall; SOC = Systemorganklasse; PT = preferred Term; UE = Unerwünschtes Ereignis; UESI = Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.					

2. Effektschätzer zum Clinical Global Impression of Change (Improvement): Excessive Daytime Sleepines und Kataplexie (Responderanalyse zu CGI-I \leq 3)

In Tabelle 2 sind die Effektschätzer relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz mit den zugehörigen 95% Konfidenzintervallen und p-Werten für die Responderanalyse zum Clinical Global Impression of Change (Improvement) – Excessive Daytime Sleepines (CGI-I EDS) und -Kataplexie (CGI-I Kataplexie) dargestellt. Ein CGI-I \leq 3 wurde als Response laut CSR definiert (siehe CSR Abschnitt 11.1.3.3). Es ist darauf hinzuweisen, dass in den CSR Tabellen 14.2.3.2.9 und 14.2.3.11 eine Responseschwelle von \leq 2 angegeben ist. Dabei handelt es sich um einen Fehler in der Tabellenbezeichnung im CSR. Die Berechnungen erfolgten mit der Responderschwelle von \leq 3.

Die Responderanalysen zeigen einen signifikanten Vorteil für Pitolisant im Subscore CGI-C EDS mit einem RR von 1,62 [1,03; 2,55]. Im Subscore CGI-C Kataplexie ergab sich ein numerischer, statistisch nicht signifikanter Trend zu Gunsten Pitolisant mit im Vergleich zum EDS ähnlichen RR von 1,64 [0,87; 3,11].

Tabelle 2: Effektschätzer für den Clinical Global Impression of Change (Improvement); Responderanalyse zu CGI-I \leq 3; Studie P11-06

Wirksamkeits- endpunkt	Pitolisant N = 70	Placebo N = 37	Pitolisant vs. Placebo		
			RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie					
CGI-I EDS					
Response	43 (62,3 %)	14 (37,8 %)	1,62 [1,03; 2,55]	2,62 [1,15; 5,94]	24,48% [5,12; 43,84] p = 0,0160
No Response	26 (37,7 %)	23 (62,2 %)			
Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit Kataplexie					
CGI-I Kataplexie					
Response	28 (50,0 %)	9 (32,1 %)	1,64 [0,87; 3,11]	2,07 [0,85; 5,05]	17,86% [-3,84; 39,55] p = 0,1202
No Response	28 (50,0 %)	19 (67,9 %)			
Quellen: CSR Tabellen 14.2.3.2.9, 14.2.3.2.11, RD und p-Wert waren präspezifiziert und wurden stratifiziert analysiert; p-Wert wurde mittels Chi ² -Test berechnet; RR und OR wurden post-hoc unstratifiziert berechnet.					
Response ist definiert als ein CGI-I-Score von 1 (very much improved), 2 (much improved) oder 3 (minimally improved).					
Abkürzungen: CGI-I: Clinical Global Impression of Change Improvement; EDS: Excessive Daytime Sleepines; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio.					

3. Operationalisierung und Validierung des eingesetzten Schlaftagebuchs

Die Verwendung von Schlaftagebüchern wird entsprechen der derzeit gültigen deutschen S3-Leitlinie für Schlafstörungen und nicht erholsamen Schlaf beim Krankheitsbild der Narkolepsie empfohlen (Riemann *et al.* 2017). Außerdem wurde die Verwendung des Schlaftagebuches zur Erfassung der Häufigkeit und Schwere der Narkolepsie-Symptome außerdem bereits in der Nutzenbewertung von Pitolisant für die erwachsene Zielpopulation anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017). Zusätzlich ist der Fachliteratur zu entnehmen, dass zur Diagnose der exzessiven Tagesschläfrigkeit bei Kindern, welche das primäre Leitsymptom der Narkolepsie darstellt, die Verwendung von Schlaftagebüchern empfohlen wird und entsprechenden auch klinischen Studien angewendet wird (Meyer *et al.* 2017; Wang *et al.* 2017). Die Operationalisierung des eingesetzten Schlaftagebuchs ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Operationalisierung des eingesetzten Schlaftagebuchs

Studie	Operationalisierung
P11-06	<p><u>Schlaftagebuch zur Erfassung der Häufigkeit und Schwere der Narkolepsie-Symptome</u></p> <p>Mithilfe eines Schlaftagebuches sollten bei Patienten mit Kataplexien Änderung der wöchentlichen Kataplexie-Raten sowie die Veränderung des UNS-Kataplexy-Subscores durch den Einfluss von Pitolisant erfasst werden.</p> <p>Die Patienten wurden dabei, falls nötig, von einer erwachsenen Betreuungsperson (Eltern, gesetzliche Vertreter, Lehrer) unterstützt.</p> <p>Das Schlaftagebuch wurde während des 13-wöchigen, doppelblinden Behandlungszeitraumes täglich ausgefüllt. Während der Open-Label-Phase sollte das Dokument 7 Tage vor dem nächsten Kontrolltermin ausgefüllt werden.</p> <p>Während des ersten Screening-Besuchs (V1 oder ggf. ab V0) wurden die Patienten von den Prüfarzten in die tägliche Dokumentation eingeführt. Bei jedem Besuch sollte der Patient sein Tagebuch zur Überprüfung durch den Prüfarzt mitbringen. Der Prüfarzt sollte die Aufzeichnungen mit dem Patienten gemeinsam besprechen.</p> <p>Gemeinsam mit dem Patienten und den Eltern schätzten die Prüfarzte die folgenden Daten aus dem Schlaftagebuch ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abendliche Schlafenszeit, morgendliche Aufwachzeit • Anzahl der täglichen unfreiwilligen Schlafattacken und Episoden schwerster Tagesschläfrigkeit (NSAE) • Auftreten und Anzahl von Kataplexie-Anfällen (vollständig oder teilweise) (WRC) • Anzahl der Halluzinationen und Episoden von Schlaflähmung (NHS) <p>Die WRC, NSAE, und NHS wurden als wöchentliches Verhältnis wie folgt berechnet:</p> $\frac{[\text{Anzahl der Episoden des betreffenden Parameters im Zeitraum} / \text{Anzahl der Tage im Zeitraum}] * 7}{\text{Mit Anzahl der Tage im Zeitraum} = \text{Datum des letzten Besuchs im Zeitraum} - \text{Datum des ersten Besuchs im Zeitraum} + 1}$ <p>Alle Ergebnisse wurden auf die nächste ganze Zahl gerundet.</p> <p>Die Schlafdauer in Stunden wurde wie folgt berechnet:</p> $\text{Aufwachzeit (morgens)} - \text{Stunde der Schlafenszeit (abends)}$ <p>Der Mittelwert der Schlafdauer pro Tag während des Untersuchungszeitraums wurde wie folgt berechnet:</p> $\frac{\text{Summe der Schlafdauer im Zeitraum} / \text{Anzahl der Tage im Zeitraum}}{\text{Mit Anzahl der Tage im Zeitraum} = \text{Datum des letzten Besuchs im Zeitraum} - \text{Datum des ersten Besuchs des Zeitraums} + 1}$ <p>Das Ergebnis wurde auf eine Dezimalstelle gerundet.</p> <p>Bei mehreren Zeitpunkten am gleichen Datum wurde folgende Regel angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für die Aufwachzeit wurde die letzte Stunde herangezogen - Für die Schlafenszeit wurde die erste Stunde herangezogen
Quelle: CSR P11-06 Appendix 16.1.1 Abschnitt 3.7.1.2.6 Patient Sleep Diary; Appendix 16.1.2	

Das in der Studie verwendete Schlaftagebuch ist im CSR Appendix 16.1.2 zu finden und der Nachreichung als Anhang beigelegt.

4. Effektschätzer zur wöchentlichen Kataplexie-Rate mittels Schlaftagebuch (Responderanalyse zu WKR<1)

In Tabelle 4 sind die Effektschätzer relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz mit den zugehörigen 95% Konfidenzintervallen und präspezifiziertem p-Wert für die Responderanalyse zur wöchentlichen Kataplexie-Rate (WKR) berichtet, die mithilfe eines Schlaftagebuchs erfasst werden sollten (Operationalisierung siehe unter 3. Operationalisierung und Validierung des eingesetzten Schlaftagebuchs).

Im WKR ergibt sich ein numerischer, statistisch nicht signifikanter Vorteil zu Gunsten von Pitolisant mit einem p-Wert für das OR von 0,07.

Tabelle 4: Effektschätzer für die wöchentliche Kataplexie-Rate; Responderanalyse zu WKR<1; Studie P11-06

Wirksamkeits- endpunkt	Pitolisant N = 60	Placebo N = 28	Pitolisant vs. Placebo		
			RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit Kataplexie					
WKR					
Response	40 (66,7 %)	13 (46,4 %)	1,44 [0,93; 2,22]	2,31 [0,92; 5,77]	20,23% [-1,75; 42,23]
No Response	20 (33,3 %)	15 (53,6 %)		p = 0,0737	
Quellen: CSR Tabelle 14.2.2.3.5.2; OR stellt einen präspezifizierten Effektschätzer dar, der mittels einer einfach logistischen Regression basierend auf den beobachteten Fällen berechnet wurde. RR und RD wurden post-hoc berechnet. Alle Analysen erfolgten unstratifiziert.					
Response ist definiert als eine WKR<1					
Abkürzungen: RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; WKR: Wöchentliche Kataplexie-Rate					

5. Effektschätzer zum Childhood depression inventory-2 short form (CDI-2 SF) und zur Columbia-suicide severity rating scale (C-SSR)

Leider konnten die zum Childhood depression inventory-2 short form (CDI-2 SF) angeforderten Effektschätzer nicht fristgerecht im Rahmen der Nachreichung berechnet werden.

Auf die Berechnung der Effektschätzer zur Columbia-suicide severity rating scale (C-SSR) wurde verzichtet, da über alle Visiten hinweg in der Pitolsant-Gruppe nur ein Ereignis eines suizidalen Risikos und in der Placebo-Gruppe nur insgesamt 2 Ereignisse berichtet wurden (siehe CSR Tabelle 14.3.7.1). Mit dem Stichprobenumfang von 73 bzw. 37 Patienten ist damit kein signifikanter Unterschied erreichbar.

6. Ergebnisse zu den präspezifizierten Sensitivitätsanalysen

In Tabelle 5 werden alle präspezifizierten Sensitivitätsanalysen, die im CSR zu den angegebenen Wirksamkeitsendpunkten durchgeführt wurden, dargestellt. Dabei ist zu erkennen, dass alle Sensitivitätsanalysen die durch die Hauptanalysen erhaltenen Ergebnisse bestätigen.

Tabelle 5: Präspezifizierte und durchgeführte Sensitivitätsanalysen; Studie P11-06

Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie					
Art der Analyse	Pitolisant (N = 72)	Placebo (N = 38)	Pitolisant vs. Placebo		
Endpunkt: UNS-Gesamtscore zur Beurteilung der Häufigkeit von Narkolepsie-Symptomen (EDS und Kataplexien); <i>Veränderung gegenüber Baseline</i>					
	LS-MW (SE)	LS-MW (SE)	LS-MWD [95-%-KI]	p- Wert	SMD [95-%-KI]
Hauptanalyse	-6,29 (1,14)	-2,60 (1,35)	-3,69 [-6,38; -0,99]	0,0073	-0,53 [-0,93; -0,13]
Sensitivitätsanalyse: MNAR imputation	-6,21 (1,13)	-2,54 (1,36)	-3,67 [-6,38; -0,96]	0,0079	-0,53 [-0,93; -0,14]
Sensitivitätsanalyse: MAR imputation with center as fixed effect	-6,03 (0,99)	-2,38 (1,23)	-3,65 [-6,35; -0,96]	0,0079	-0,53 [-0,93; -0,13]
Sensitivitätsanalyse: MAR imputation with interaction treatment-by- oxybate sodium intake	-6,78 (1,13)	-2,39 (1,33)	-4,40 [-7,22; -1,57]	0,0023	-0,61 [-1,01; -0,21]
Sensitivitätsanalyse: Main model in patient without oxybate sodium intakt	-6,90 (1,16)	-2,49 (1,36)	-4,41 [-7,25; -1,57]	0,0023	-0,61 [-1,01; -0,20]
Sensitivitätsanalyse: Observed cases Pitolisant: N = 70 Placebo: N = 37	-6,39 (1,14)	-2,61 (1,37)	-3,78 [-6,52; -1,05]	0,0071	-0,55 [-0,95; -0,14]
Endpunkt: PDSS-Gesamtscore zur Beurteilung der EDS; <i>Veränderung gegenüber Baseline</i>					
	LS-MW (SE)	LS-MW (SE)	LS-MWD [95-%-KI]	p- Wert	SMD [95-%-KI]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hauptanalyse	-5,53 (0,66)	-2,11 (0,89)	-3,41 [-5,52; -1,31]	0,0015	-0,63 [-1,03; -0,23]
Sensitivitätsanalyse: MNAR imputation	-5,45 (0,69)	-2,13 (0,91)	-3,32 [-5,43; -1,20]	0,0021	-0,61 [-1,01; -0,21]
Sensitivitätsanalyse: Observed cases Pitolisant: N = 70 Placebo: N = 37	-5,53 (0,63)	-2,12 (0,87)	-3,41 [-5,55; -1,27]	0,0020	-0,63 [-1,04; -0,22]
Endpunkt: Maintenance of Wakefulness Test zur Beurteilung der EDS; <i>Zeit bis Schlafbeginn</i>					
	HR [95-%-KI]			p-Wert	
Hauptanalyse	0,748 [0,616; 0,903]			0,004	
Sensitivitätsanalyse: MNAR imputation	0,746 [0,601; 0,96]			0,031	
Sensitivitätsanalyse: Observed cases	0,757 [0,636; 0,899]			0,0016	
Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit Kataplexie					
Wirksamkeitsendpunkt	Pitolisant (N = 61)	Placebo (N = 29)	Pitolisant vs, Placebo		
Endpunkt: UNS-Kataplexie-Subscore; <i>Veränderung gegenüber Baseline</i>					
	LS-MW (SE)	LS-MW (SE)	LS-MWD [95-%-KI]	p- Wert	SMD [95-%-KI]
Hauptanalyse	-2,88 (0,44)	-1,12 (0,64)	-1,77 [-3,29; -0,24]	0,0229	-0,51 [-0,96; -0,06]
Sensitivitätsanalyse: MNAR imputation	-2,85 (0,44)	-1,13 (0,65)	-1,72 [-3,26; -0,19]	0,0277	-0,49 [-0,94; -0,04]
Sensitivitätsanalyse: Observed cases Pitolisant: N = 60 Placebo: N = 28	-2,89 (0,44)	-1,14 (0,65)	-1,75 [-3,31; -0,19]	0,0284	-0,49 [-0,94; -0,04]
Endpunkt: Schlaftagebuch: Wöchentliche Kataplexie-Rate; <i>letzte Woche des Behandlungszeitraums</i>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	LS-MW (SE)	LS-MW (SE)	Ratenverhältnis [95-%-KI] (gegenüber Baseline adjustiert)	p-Wert
Hauptanalyse	2,14 (0,27)	5,05 (0,37)	0,42 [0,18; 1,01]	0,0540
Sensitivitätsanalyse: MNAR imputation	2,05 (0,27)	4,57 (0,37)	0,45 [0,18; 1,11]	0,0831
Sensitivitätsanalyse: Observed cases Pitolisant: N = 60 Placebo: N = 28	1,99 (0,25)	4,35 (0,35)	0,46 [0,20; 1,07]	0,0714
Quellen: CSR Tabellen 14.2.1.1.21, 14.2.2.1.5, 14.2.2.2.5, 14.2.2.4.6, 14.2.2.3.3.2, die SMDs für die Sensitivitätsanalysen wurden post-hoc berechnet, wenn nicht im CSR berichtet.				
EDS: Excessive Daytime Sleepiness (Schwerste Tagesschläfrigkeit); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert-Differenz; MAR: Missing-at-Random; MNAR: Missing-Not-at-Random; PDSS: Pediatric Daytime Sleepiness Scale; SMD: Standardisierte mittlere Differenz; SE: Standardfehler; UNS: Ullanlinna Narcolepsy Scale				

7. Referenzliste

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2838/2017-01-19_AM-RL-XII_Pitolisant_D-250_BAnz.pdf [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
2. Meyer C, Ferrari GJJ, Barbosa DG, Andrade RD, Pelegri A und Felden EPG (2017). ANALYSIS OF DAYTIME SLEEPINESS IN ADOLESCENTS BY THE PEDIATRIC DAYTIME SLEEPINESS SCALE: A SYSTEMATIC REVIEW. *Rev Paul Pediatr* 2017 Jul-Sep, 351-360.
3. Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, Klose P, Langhorst J, Mayer G, Nissen C, et al. (2017). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF Registernummer 063-003), Update 2016. *Somnologie* 21:2-44.
4. Wang YG, Benmedjahed K, Lambert J, Evans C, Hwang S, Black J und Johns MW (2017). Assessing narcolepsy with cataplexy in children and adolescents: development of a cataplexy diary and the ESS-CHAD. *Nat Sci Sleep* 2017; 9:, 201-211.

Anhang

BIOPROJET	Protocol P 11-06 / BF2.649	Center N : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Patient N°: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
------------------	-----------------------------------	--	---

Sleep diary Visit n°

<u>Promotor</u>	<u>Investigator</u>
<p>BIOPROJET 9, rue Rameau 75002 PARIS Tél. : 01 47 03 66 33 Fax : 01 47 03 66 30</p>	<p>Dr / Pr</p> <p>Tél:</p>

COMPLETE FROM // **TO** // **included**

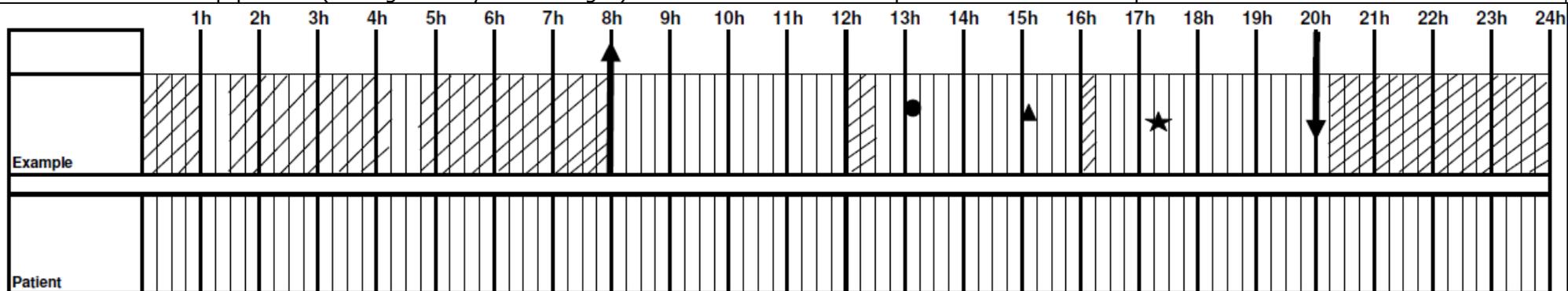
- 1. Complete the sleep diary everyday, one sheet per day**
- 2. Please report on the table: cataplexy crisis (complete and partial), bedtime and wake up time, waking periods, diurnal sleeps and sleepiness, hallucinations.**
- 3. Thank to bring back this sleep diary to study investigator next visit.**

BIOPROJET	Protocol P 11-06 / BF 2.649	Center N : <input type="text"/>	Patient N°: <input type="text"/>	Sleep Diary Visit N°: <input type="text"/>
------------------	------------------------------------	---------------------------------	----------------------------------	--

DATE : / / (dd/mm/yy)

Complete the table hereunder along the day (if you can't assess your symptoms several times along the day, please record your evaluation, at least once in the morning and once in the evening) using the symbols below to indicate your:

- Cataplexy crisis (total or partial): ●
- Hallucinations: ▲
- Sleepiness: ★
- Bedtime: ↓
- Wake up time (get up time): ↑
- Hatch the sleep periods (during the day and at night) and keep in blank the awaked periods



Complete each day

- Hour of bedtime (evening) h mn

- Wake up time (morning) h mn